

**FAKTOR-FAKTOR YANG BERPERAN TERHADAP KEJADIAN
RESISTENSI INSULIN PADA PASIEN HIPERTENSI ESSENSIAL
NON DIABETIKA**



oleh :

Denny Jolanda

TESIS

Untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh

Gelar Dokter Spesialis Penyakit Dalam

Program Pendidikan Dokter Spesialis I

**BAGIAN / SMF ILMU PENYAKIT DALAM FAKULTAS
KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO
RUMAH SAKIT UMUM PUSAT DR KARIADI**

SEMARANG

2005

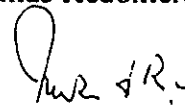
UPT-PUSTAK-UNDIP	
No. Daft.	S106/T/AK/C1
Tgl.	22/3.07

Penelitian ini dilakukan di RSUP Dr Kariadi Semarang
Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh
Gelar Dokter Spesialis Penyakit Dalam
Di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/ RSUP Dr Kariadi
Semarang

Ketua Bagian/ SMF
Ilmu Penyakit Dalam FK UNDIP/
RSUP Dr Kariadi Semarang

(Prof DR Dr Darmono SpPD – KEMD)

Ketua Program Studi
PPDS-I Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran UNDIP




(Dr Murni Indrasti SpPD-KGH)

HALAMAN PENGESAHAN

1. JUDUL PENELITIAN : **Faktor-faktor yang berperan terhadap kejadian Resistensi Insulin pada pasien Hipertensi esensial non Diabetika.**
2. RUANG LINGKUP : **Nefrologi, Ilmu Penyakit Dalam**
3. PELAKSANA PENELITIAN
 - a. Nama : **Denny Jolanda**
 - b. Peserta : **PPDS-1 Ilmu Penyakit Dalam Universitas Diponegoro / RSUP Dr. Kariadi Semarang.**
4. Pembimbing : **Dr. Lestariningsih SpPD KGH.**
5. Telah direvisi sesuai hasil pertemuan tgl 27 Mei 2005

PEMBIMBING



Dr. Lestariningsih Sp PD-KGH

KATA PENGANTAR

Sembah, puji dan syukur saya naikkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Pengasih sebab dengan berkat, rahmat dan pertolongannya, akhirnya saya dapat menyelesaikan laporan penelitian karya akhir dengan judul *“Faktor – faktor yang berperan terhadap kejadian resistensi insulin pada pasien hipertensi esensial non diabetika”*. Tesis ini disusun sebagai tugas akhir saya sebagai peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis – 1 di bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa tugas dalam menempuh pendidikan ini dapat terlaksana dengan baik berkat bimbingan, pengarahan, dorongan semangat, sumbangan pemikiran dan bantuan lain yang amat berharga dari banyak pihak. Pada kesempatan ini penulis menyampaikan rasa terimakasih dan penghargaan yang tinggi kepada yang terhormat :

1. Prof Dr Kabulahman SpKK, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang yang telah memberi kesempatan kepada saya untuk dapat mengikuti Program Pendidikan Spesialis I di bidang Ilmu Penyakit Dalam.
2. Dr H. Gatot Suharto MMR, Mkes, selaku Direktur RSUP Dr Kariadi Semarang atas fasilitas yang diberikan selama mengikuti PPDS – 1 Ilmu Penyakit Dalam.
3. Prof DR Dr Darmono SpPD – KEMD, selaku Ketua Bagian/ SMF Ilmu Penyakit Dalam FK UNDIP/ RSUP Dr Kariadi Semarang yang telah memberikan arahan selama saya mengikuti pendidikan spesialisasi di Bagian Ilmu Penyakit Dalam.
4. Dr Murni Indrasti SpPD – KGH, selaku Ketua Program Studi Ilmu Penyakit Dalam FK UNDIP/ RSUP Dr Kariadi Semarang yang telah memberi dorongan semangat belajar kepada saya agar dapat menyelesaikan pendidikan spesialisasi dengan baik.
5. Dr Lestariningsih SpPD – KGH, Kepala Sub Bagian Nefrologi sekaligus sebagai Pembimbing Utama dan konsultan dalam penelitian ini, yang telah banyak memberikan petunjuk dan bantuan serta dorongan untuk segera menyelesaikan penelitian ini.

6. Prof Dr Pasiyan Rahmatullah SpPD – KP, selaku pembimbing konsultan penelitian ini atas segala saran dan koreksi dalam menyelesaikan penelitian ini.
7. Dr M Hussein Gasem SpPD – KPTI, selaku pembimbing konsultan penelitian, atas segala bantuan, masukan bagi terselesaikannya penelitian ini.
8. Semua Guru Besar dan Staf SMF Bagian Ilmu Penyakit Dalam yang telah dengan sabar dan telaten membimbing saya dalam menyelesaikan pendidikan selama ini.
9. Dr Darminto, selaku pembimbing statistika dalam penelitian ini. Terimakasih atas segala bantuan dan saran – sarannya.
10. Pasien – pasien di Poliklinik Penyakit Dalam yang telah bersedia dengan ikhlas mengikuti penelitian ini.
11. Para sejawat Residen serta seluruh paramedik bagian Penyakit Dalam yang telah banyak membantu dan bekerjasama selama saya menjalani pendidikan.
12. Ayahanda tercinta HP Sitompul dan Ibunda Irene Nanlohy, terimakasih atas dukungan, pengertian dan dorongan semangat yang diberikan selama saya menyelesaikan pendidikan ini.
13. Fike de Fretes, Sarah Marta dan ketiga adik saya : Alberth Parlindungan, Robberth Stanley dan Ronald Alexander. Terimakasih atas dukungan, pengertian dan dorongan semangat untuk menyelesaikan pendidikan ini.
14. Semua pihak yang tidak dapat kami sebutkan satu persatu, atas segala bimbingan dan dorongan selama kami menjalani pendidikan spesialisasi.

Semoga Tuhan Yang Maha Kasih senantiasa melimpahkan rahmat dan berkat kepada kita semua atas segala jasa dan budi baik semua saudaraku. Kiranya tulisan ini boleh sedikit memberikan sumbangan bagi pelayanan pasien kita bersama. Amin.

Semarang, Pebruari 2005

Denny Jolanda

DAFTAR ISI

	halaman
KATA PENGANTAR.....	i
DAFTAR ISI.....	iii
DAFTAR TABEL.....	v
DAFTAR GAMBAR.....	vii
DAFTAR LAMPIRAN	viii
ABSTRAK	ix
ABSTRACT	x
BAB I PENDAHULUAN	
1.1. Latar Belakang Penelitian	1
1.2. Rumusan Masalah Penelitian	3
1.3. Tujuan Penelitian	3
1.4. Tujuan Khusus	4
1.5. Manfaat Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
II.1. Resistensi insulin pada hipertensi.....	10
II.2. Bagan Kerangka Teori.....	21
II.3. Bagan Kerangka Konsep	22
II.4. Hipotesis Penelitian	22
BAB III METODE PENELITIAN	
III.1.Jenis dan rancangan penelitian.....	23
III.2.Tempat dan waktu Penelitian	23

III.3. Populasi dan Sampel Penelitian	23
III.4. Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	24
III.5. Variabel Penelitian	24
III.6. Definisi variabel lain	27
III.7. Bagan Alur Penelitian	29
BAB IV HASIL PENELITIAN.....	30
BAB V PEMBAHASAN	42
BAB VI PENUTUP	
VI.1. Kesimpulan	46
VI.2. Saran	46
DAFTAR PUSTAKA	47
LAMPIRAN.....	48

DAFTAR TABEL

	halaman
Tabel 1. Batasan nilai kelainan ekskresi albumin (ADA 2002)	6
Tabel 2. Karakteristik umum subyek penelitian hipertensi esensial non diabetik	30
Tabel 3. Karakteristik subyek penelitian berdasarkan pemeriksaan fisik dan laboratorium	31
Tabel 4. Distribusi frekuensi kejadian resistensi insulin pada pasien hipertensi esensial non diabetik	32
Tabel 5. Distribusi kejadian resistensi insulin berdasarkan umur	33
Tabel 6. Distribusi kejadian resistensi insulin berdasarkan jenis kelamin	33
Tabel 7. Distribusi kejadian resistensi insulin berdasarkan pengukuran tekanan darah sistolik	34
Tabel 8. Distribusi kejadian resistensi insulin berdasarkan pengukuran tekanan darah diastolik	35
Tabel 9. Distribusi kejadian resistensi insulin berdasarkan status kebiasaan merokok	35
Tabel 10. Distribusi kejadian resistensi insulin berdasarkan indeks masa tubuh	36
Tabel 11. Distribusi kejadian resistensi insulin berdasarkan pemeriksaan Kolesterol	37
Tabel 12. Distribusi kejadian resistensi insulin berdasarkan pemeriksaan HDL - Kolesterol	37

Tabel 13. Distribusi kejadian resistensi insulin berdasarkan pemeriksaan LDL - Kolesterol	38
Tabel 14. Distribusi kejadian resistensi insulin berdasarkan pemeriksaan Trigliserida	39
Tabel 15. Distribusi kejadian resistensi insulin berdasarkan pemeriksaan Mikroalbuminuria	39
Tabel 16. Distribusi kejadian resistensi insulin berdasarkan pemeriksaan asam urat	40
Tabel 17. Hasil analisis multivariat faktor – faktor risiko terjadinya resistensi insulin pada pasien hipertensi esensial	40

Daftar Gambar

	halaman
Gambar 1. Mekanisme timbulnya hipertensi pada resistensi insulin	17
Gambar 2. Kerangka teori	21
Gambar 3 Kerangka konsep	22
Gambar 4. Alur penelitian	29

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	1 : Data dasar penelitian	51
Lampiran	2 : Persetujuan untuk berpartisipasi dalam penelitian	52

ABSTRAK

Faktor-faktor yang berperan terhadap kejadian Resistensi Insulin pada pasien Hipertensi Esensial non Diabetika

Latar belakang Banyak penelitian menunjukkan hiperinsulinemia sering terdapat pada pasien dengan hipertensi esensial. Hipertensi merupakan salah satu faktor risiko klasik aterosklerosis dan kardiovaskular, faktor risiko lain adalah kebiasaan merokok, obesitas, dislipidemia, diabetes melitus, mikroalbuminuria, usia > 55 tahun, hiperurisemia.

Tujuan Penelitian ini ditujukan untuk mengetahui faktor-faktor yang berperan terhadap kejadian resistensi insulin pada pasien hipertensi esensial non diabetik.

Rancangan dan Metode Disain penelitian adalah studi belah lintang. Subyek penelitian adalah penderita hipertensi yang baru saja didiagnosis hipertensi dan belum pernah diterapi atau pasien lama yang sudah tidak pernah minum obat anti hipertensi lagi minimal 1 tahun terakhir yang berobat jalan di Poliklinik Penyakit Dalam RSUP Dr Kariadi, Semarang. Pada penderita yang memenuhi kriteria penelitian dilakukan anamnesis, pemeriksaan fisik dan laboratorium yang meliputi glukosa puasa, insulin puasa, kolesterol, kolesterol-HDL, kolesterol-LDL, trigliserida, asam urat, rasio Albumin-kreatinin. Perhitungan resistensi insulin menggunakan rumus HOMA IR. Analisis dilakukan secara deskriptif dan analitik menggunakan *multiple logistic regression*.

Hasil Faktor-faktor risiko kejadian resistensi insulin meliputi : mikroalbuminuria (RP = 4.800 (95% CI = 1.074 – 21.447)) dan indeks masa tubuh (RP = 8.571 (95% CI = 1.430 – 51.362)) , sedangkan faktor-faktor : umur, jenis kelamin, kebiasaan merokok, tekanan darah sistolik, tekanan darah diastolik, kolesterol total, kolesterol-HDL, kolesterol-LDL, trigliserida dan asam urat bukan merupakan faktor risiko.

Kesimpulan Indeks masa tubuh merupakan faktor yang sangat berperan terhadap kejadian resistensi insulin pada pasien hipertensi esensial non diabetika.

Kata kunci

Hipertensi esensial, resistensi insulin, faktor risiko

ABSTRACT

Factors that have a role to the Insulin Resistance incidence in Non-Diabetic Essential Hypertension Patient

Background Population study have shown that hyperinsulinemia is frequent among patients with essential hypertension. Hypertension is one of the classics risk factors of atherosclerosis and CVD. Other risk factors are smoking habit, obesity, dyslipidaemia, DM, Microalbuminuria, age >55 years old, and hyperuricaemia.

Objective The purpose of the study is to explore risk factors that have a role to the incidence of insulin resistance in non diabetic essential hypertension patient.

Study design and method This study was performed cross sectional. Subjects were patients of a new diagnosed hypertension patient and never been treated previously or patient with hypertension but has not treated by anti-hypertension medication in the last one year, and recruited from internal medicine ambulatory clinic of Kariadi hospital, Semarang. Subjects who met the eligible criteria underwent a standard procedure : anamnesis, physical examination, and laboratory test. Laboratory test included cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, triglyceride, uric acid, Albumin Creatinin Ratio. Insulin resistance was calculated by HOMA formula. Analysis is made on descriptive and analytical methods by using *multiple logistic regression*.

Result The risk factors for generate insulin resistance consist of microalbuminuria (RP = 4.800 (95% CI = 1.074 – 21.447)) and Body Mass Index (RP = 8.571 (95% CI = 1.430 – 51.362)), while factors such as age, gender, smoking habit, systolic and diastolic blood pressure, cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, triglyceride, uric acid, are not the risk factors.

Summary Body Mass Index is the main risk factors to generate insulin resistance in non diabetic hypertension patient.

Keywords

Essential hypertension, insulin resistance, risk factor

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 LATAR BELAKANG PENELITIAN

Aterosklerosis merupakan penyebab penting morbiditas dan mortalitas kardiovaskular melalui manifestasi klinisnya berupa penyakit jantung koroner (PJK), stroke aterotrombotik dan penyakit vaskuler perifer. Hipertensi merupakan salah satu faktor risiko klasik aterosklerosis yang sudah lama dikenal. Hipertensi meningkatkan risiko terjadinya penyakit jantung koroner, gagal jantung kongestif, stroke dan gagal ginjal. Ancaman kerusakan organ target (antara lain mata, jantung, ginjal) pada pasien – pasien hipertensi mengharuskan kita melihat pada faktor – faktor risiko lain yang dapat dideteksi lebih awal.^{1,2}

Konsep Mikroalbuminuria (MA) pada awalnya diketahui sebagai petanda awal nefropati diabetik, ternyata juga sering ditemukan pada hipertensi esensial non Diabetes Melitus (DM). MA dilaporkan terdapat kira – kira 30 % pada penderita DM tipe 1 dan DM tipe 2 yang berusia > 55 tahun. Dan pada penderita non DM terdapat sekitar 10 – 15 %. Prevalensi tertinggi MA pada populasi hipertensi non DM berkisar 5 – 40 %. MA sering ditemukan bersama sekumpulan faktor risiko metabolik dan non metabolik lainnya. Adanya MA yang berhubungan dengan peningkatan risiko kejadian kardiovaskular diduga merupakan indikator adanya kerusakan pembuluh darah makro dan mikro akibat proses aterosklerosis menyeluruh. Sekarang ini telah diketahui bahwa MA bukan saja merupakan prediktor komplikasi DM tetapi juga sebagai prediktor dan faktor

risiko independen yang kuat untuk penyakit kardiovaskular baik pada penderita DM, hipertensi maupun populasi umum.¹

Mikroalbuminuria pada hipertensi esensial merupakan refleksi dari disfungsi endotel vaskular sistemik, struktur intima berubah sehingga mempengaruhi permeabilitas, homeostasis, fibrinolisis dan kontrol tekanan darah. Semua ini mempunyai implikasi terhadap patofisiologi gangguan fungsi ginjal dan risiko penyakit kardiovaskular.³

Resistensi insulin telah dilibatkan sebagai penyebab aterosklerosis. Resistensi insulin yang disertai dengan hiperinsulinemia mempunyai nilai prediksi yang kuat untuk perkembangan DM tipe 2 di kemudian hari. Resistensi insulin mempunyai kaitan yang jelas dengan kelainan – kelainan metabolik yang dapat memprediksi peningkatan risiko kardiovaskular, disebut sebagai sindroma metabolik atau sindroma resistensi insulin. Sindroma ini terdiri dari adiposit visceral, hiperinsulinemia, gangguan toleransi glukosa, hipertensi, abnormalitas koagulasi (peningkatan PAI – 1), dislipidemia (peningkatan kadar trigliserida dan penurunan kolesterol HDL), peningkatan asam urat dan inflamasi kronik subklinik. Meskipun sudah banyak penelitian berbasis populasi yang menunjukkan adanya resistensi insulin dan hiperinsulinemia pada hipertensi esensial dibandingkan individu normal, masih belum didapatkan hubungan yang signifikan antara resistensi insulin dan hipertensi.^{7,8}

Welborn pada tahun 1966 mendapatkan 19 orang penderita non diabetik dengan hipertensi esensial mempunyai konsentrasi insulin plasma yang tinggi dibandingkan orang yang normotensi.^{7,8}

Ferrannini et al mendapatkan adanya penurunan sensitivitas insulin pada penderita non obese dengan tekanan darah tinggi yang sedang sampai berat. Dan didapatkan juga adanya hubungan langsung antara resistensi insulin dengan beratnya hipertensi. *Haffner et al* melihat adanya respon insulin plasma yang lebih besar akibat pembebanan glukosa pada penderita non diabetik dengan mikroalbuminuria dibandingkan tanpa mikroalbuminuria. Penelitian ini dikuatkan oleh penelitian yang dilakukan di Cina oleh *Woo* dan kawan – kawan. *Collins et al* meneliti adanya hubungan antara ekskresi albumin urin dengan kadar glukosa darah. *Doria et al* mendapatkan adanya hubungan yang signifikan antara ekskresi albumin urin dengan resistensi insulin pada pasien – pasien dengan hipertensi esensial seperti yang terjadi pada pasien dengan DM tipe 2. Pada pasien ini juga didapatkan peningkatan aktivitas cotransport Na^+/Li^+ yang dapat menyebabkan kerusakan kardiovaskular dan ginjal yang lebih berat.^{7,8}

1.2. RUMUSAN MASALAH PENELITIAN

Seberapa besar faktor – faktor usia, jenis kelamin, kebiasaan merokok, indeks masa tubuh, tekanan darah sistolik, tekanan darah diastolik, kadar kolesterol (total, HDL, LDL), trigliserida, mikroalbuminuria, asam urat, berperan terhadap kejadian Resistensi Insulin pada pasien hipertensi esensial non diabetika.

1.3. TUJUAN PENELITIAN

Mengetahui faktor – faktor yang berperan terhadap kejadian Resistensi Insulin pada pasien hipertensi esensial non diabetika.

1. 4. TUJUAN KHUSUS

Menganalisa faktor – faktor yang diduga berperan terhadap terjadinya Resistensi Insulin meliputi : usia, jenis kelamin, kebiasaan merokok, indeks masa tubuh, tekanan darah sistolik, tekanan darah diastolik, kolesterol (total, HDL, LDL), trigliserida, mikroalbuminuria, asam urat pada pasien hipertensi essensial non diabetika.

1. 5. MANFAAT PENELITIAN

1. Mengetahui adanya faktor – faktor yang berperan terhadap kejadian resistensi insulin pada pasien hipertensi esensial non diabetika
2. Menambah wawasan dan pengetahuan
3. Klinisi akan dapat menangani penderita secara lebih baik lagi terutama terhadap komplikasi kerusakan organ target akibat hipertensi dan faktor risiko kejadian kardiovaskular
4. Memberikan edukasi agar penderita dapat lebih memahami dan memperhatikan perjalanan penyakitnya yang memerlukan pengawasan dan pengobatan lebih intensif
5. Bagi institusi, informasi ini dapat menambah wawasan mengenai patofisiologi penyakit yang berdasarkan bukti (*evidence based*), penilaian risiko kejadian kardiovaskular, beratnya penyakit, implikasi prognostik dan menunjukkan efek awal hipertensi pada kerusakan organ – organ target.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

Penelitian Parving dan kawan-kawan merupakan yang pertama kali menemukan adanya hubungan antara hipertensi dan peningkatan UAE pada pasien-pasien non diabetik. Selanjutnya banyak penelitian pada pasien-pasien Diabetes Melitus (DM) baik tipe 1 atau 2 dan pada populasi umum menunjukkan bahwa MA merupakan faktor risiko yang kuat untuk penyakit ginjal, kardiovaskular atau keduanya.^{9, 10}

Bidang diabetologi membuat konsep definisi mikroalbuminuria berdasarkan kemampuannya untuk memprediksi kejadian nefropati diabetik. Mikroalbuminuria adalah peningkatan ekskresi albumin dalam urin yang lebih besar dari batas atas nilai normal, tetapi masih lebih rendah dari albuminuria klinis.^{3,5}

Ekskresi albumin normal bervariasi antara 1-22 mg/hari. Variasi harian berkisar antara 31-52 % yang dipengaruhi oleh sikap tubuh, latihan dan tekanan darah. Variabilitas terkecil adalah urin yang diambil pada pagi hari yaitu urin yang pertama kali keluar.⁵

Oleh karena ekskresi albumin melalui urin tidak konsisten maka ada peneliti yang mengukurnya sebagai *Urinary Albumin Excretion Rate* (UAER) dengan nilai berkisar antara 20-199 µg/menit pada urin sewaktu atau setara dengan 30-299 mg/24 jam dari urin tampung 24 jam, akan tetapi karena sulitnya menampung urin 24 jam maka dapat digunakan pengukuran rasio albumin : kreatinin urin (*albumin : creatinine ratio* = ACR) dari sampel urin pagi hari.

Batasan MA untuk ACR adalah 1,9-28 mg/mmol untuk pria dan 2,8-40 mg/mmol untuk wanita.⁵

Konsensus *American Diabetic Association* (ADA) tentang nefropati DM membuat klasifikasi ekskresi albumin yang dapat dilihat pada tabel 1 berikut ini.

Tabel 1. Batasan nilai kelainan ekskresi albumin (ADA 2002)

Kategori	Urine tampung 24 jam (mg/24 jam)	Urine sewaktu (μ g/menit)	Urine pagi hari (μ g/mg kreatinin)
Normal	< 30	< 20	< 30
Mikroalbuminuria	30 – 299	20 – 299	30 – 299
Albuminuria	\geq 300	\geq 200	\geq 300

Penggunaan berbagai satuan pengukuran yang tidak seragam, baik kecepatan (μ g/menit atau mg/24 jam), konsentrasi (mg/L) atau rasio albumin : kreatinin (μ g/mg, mg/g, atau mg/mmol) cukup membingungkan. Untuk memudahkan perbandingan nilai MA berdasarkan berbagai satuan yang ada, dibuatlah perkiraan kasar batasan konvensional MA sebagai berikut : 20-200 μ g/menit atau 30-300 mg/24jam atau 20/25-200/250 mg/L atau 20/25-200/250 mg/g atau 2/2,5-20/25 mg/mmol kreatinin.

Pada DM, MA merupakan prediktor mortalitas prematur terutama akibat Penyakit Jantung Koroner (PJK), stroke dan gagal jantung daripada akibat gagal ginjal.

MA dilaporkan terdapat kira-kira setinggi 20% (12-36%) pada populasi DM tipe 2 dan setinggi 30% pada penderita DM tipe 1 dan DM tipe 2 yang berusia \geq 55 tahun. Prevalensi MA pada hipertensi esensial non DM bervariasi antara 1-56% (5-40%).¹

Pada berbagai penelitian kohort belakangan ini, terlihat bahwa nilai batas definisi MA sebagai prediktor kejadian kardiovaskular pada populasi hipertensi esensial non DM tampaknya tidak sesuai dengan batasan MA saat ini (yang didasarkan atas kemampuannya untuk memprediksi nefropati diabetik).

Penelitian - penelitian populasi yang ada selama ini menunjukkan prevalensi MA pada non-diabetik yang amat bervariasi, hal ini karena banyak hal yang mempengaruhi kadar albumin urin, seperti variasi harian, cara pengumpulan urin, juga variabilitas dalam metodologi dan biologinya, termasuk bias saat seleksi pasien maupun kriteria inklusi/eksklusi, berat-ringannya hipertensi, usia, ras, penyakit ginjal yang menyertai, teknik yang digunakan untuk mendeteksi MA dan jumlah sampel dalam penelitian kohort.

Rasio albumin : kreatinin urin memiliki keuntungan dalam studi epidemiologi, karena mudah diukur dan memiliki korelasi yang tinggi dengan albumin urin 24 jam. Untuk skrining MA, pemeriksaan ACR lebih baik dibandingkan pemeriksaan ekskresi albumin urin. (Sensitivitas dan spesifisitas ACR ialah 94% dan 92%, dibandingkan 89% dan 90%).

Beberapa faktor lain yang mempengaruhi kadar mikroalbuminuria ialah olah raga/ aktivitas berat, infeksi saluran kemih, infeksi ginjal, batu ginjal, glomerulosklerosis, obat/ zat nefrotoksik, demam, gagal jantung, perokok, peminum alkohol, posisi badan, diet, kehamilan, hematuria.

Pada pasien-pasien hipertensi diduga hiperinsulinemia, kerusakan ginjal dan kardiovaskular terjadi / berkembang secara paralel.

Walaupun hiperinsulinemia dan resistensi insulin keduanya merupakan keadaan patofisiologis pada hipertensi, belum bisa disimpulkan mana yang lebih

penting sebagai faktor risiko kardiovaskular. Insulin menginduksi berbagai efek vasopresor, seperti retensi Natrium (Na), mengaktifkan aktivitas simpatik dan meningkatkan proliferasi sel. Hiperinsulinemia dan resistensi insulin diduga merupakan sebab langsung MA pada penderita dengan Gangguan Toleransi Glukosa (GTG) karena terdapat hubungan yang linear.

MA yang awalnya diketahui sebagai petanda dini kelainan ginjal dan penurunan laju filtrasi glomerulus pada DM tipe 1, ternyata juga merupakan tanda peningkatan risiko morbiditas dan mortalitas kardiovaskular. Saat ini telah diketahui bahwa nilai albuminuria yang normal-tinggi (antara 8-15 $\mu\text{g}/\text{menit}$ atau 15-30mg/24 jam atau 1,5-2 mg/mmol) dapat memprediksi peningkatan risiko kardiovaskular, seperti terlihat pada empat penelitian kohort prospektif. Pada *Copenhagen City Heart Study*, ACR > 0,65 mg/mmol meningkatkan risiko relatif 2,3 kali lipat kejadian-kejadian kardiovaskular dalam masa *follow-up* 11-12 tahun.

Data prospektif dari 5545 subyek non-diabetik pada penelitian kohort HOPE menemukan angka ACR yang lebih rendah, yaitu 0,5 mg/mmol. Studi kohort pada wanita Belanda *postmenopause* melaporkan risiko relatif kematian kardiovaskular yang lebih besar dan signifikan pada ACR > 1 mg/mmol.

Jensen dan kawan-kawan melaporkan kenaikan risiko kejadian jantung pada pasien-pasien hipertensi tanpa komplikasi dan non-diabetik, dengan ACR > 1,07 mg/mmol.

Penderita hipertensi dengan MA memiliki manifestasi berbagai kelainan biokimia dan hormonal yang berpotensi patogenik, sehingga penderita tersebut memiliki insidensi yang lebih besar untuk kejadian – kejadian kardiovaskular dan penurunan fungsi ginjal dibandingkan dengan pasien – pasien dengan UAE

normal. Pada individu ini seringkali didapatkan sekelompok faktor risiko yang meliputi resistensi insulin, sensitivitas terhadap garam, hipertensi dan dislipidemia. Bagaimana semua hal ini bisa terkait masih tidak jelas, tetapi diduga didasari oleh disfungsi sel endotel. MA saat ini dianggap sebagai suatu *integrated marker* untuk risiko kardiovaskular pada populasi hipertensi esensial.

Pada pasien – pasien hipertensi diduga hiperinsulinemia, kerusakan ginjal dan kardiovaskular terjadi/ berkembang secara paralel. Prevalensi resistensi insulin pada Gangguan Toleransi Glukosa 66 %, pada DM tipe 2 84 %, pada hiperkolesterolemia 53,5 %, pada HDL rendah 88,1 %, pada hiperurisemia 62,8 %. Pada hipertensi esensial non DM didapatkan resistensi insulin sebanyak 27 % sampai 58 % dan terutama didapatkan pada mereka dengan MA. Insulin dapat menyebabkan aterosklerosis melalui efeknya terhadap tekanan darah dan metabolisme lipid, selain itu juga dapat merubah hemodinamik glomerulus (baik langsung atau tak langsung) melalui katekolamin, angiotensin II, glukagon dan sodium. Beberapa mekanisme patofisiologi yang dapat menerangkan peranan MA dalam terjadinya penyakit aterosklerosis vaskular telah diajukan tetapi sampai saat ini belum ada bukti – bukti yang cukup untuk mendukung salah satu mekanisme tersebut. Mekanisme yang saat ini dianut terutama meliputi trauma lokal pada sel – sel otot polos vaskular dan sel – sel endotel pembuluh darah yang mengakibatkan proliferasi sel dan peningkatan permeabilitas vaskular.

Meskipun berkaitan dengan faktor-faktor risiko kardiovaskular lain (seperti hiperglikemia, hipertensi, merokok, dislipidemia, resistensi insulin, disfungsi endotel, sensitivitas terhadap garam dan obesitas), MA tetap merupakan

prediktor independen untuk terjadinya kematian, stroke dan infark miokard pada penderita DM maupun non DM.

II.1. RESISTENSI INSULIN PADA HIPERTENSI

Resistensi insulin dikatakan jika kemampuan insulin untuk meningkatkan *uptake* dan disposal glukosa di otot terganggu. Karam pada tahun 1996 mendefinisikan resistensi insulin sebagai keadaan dimana meskipun kadar insulin normal tetapi menghasilkan efek biologik insulin subnormal. Definisi lain adalah kegagalan respon efek fisiologis insulin terhadap metabolisme glukosa, lipid, protein, serta fungsi endotel vaskular.

Resistensi insulin merupakan komponen penting pada DM tipe 2. Mekanisme patologi yang melatarbelakangi resistensi insulin tetap belum sepenuhnya diketahui meskipun telah dilakukan penelitian – penelitian secara intensif. Adapun defek seluler dan molekuler yang diduga bertanggung jawab adalah : disfungsi reseptor insulin, *abberant receptor signaling pathway*, dan abnormalitas transport atau metabolisme glukosa.

Pada dasarnya resistensi insulin didasarkan atas efek insulin. Efek insulin adalah konsekuensi ikatan insulin dengan reseptor membran, dimana sinyalnya akan ditransmisikan dalam sel oleh bermacam – macam interaksi protein. Ditemukan dua jalur utama dari aksi insulin intrasel, pertama jalur yang bertanggungjawab atas metabolisme dan jalur kedua bertanggungjawab mengatur proses tumbuh dan mitosis. Karena kepekaan jaringan pada insulin sebagian besar diturunkan yang berakibat bahwa ia akan lebih peka terhadap DM tipe 2, hipertensi, penyakit jantung aterosklerotik, hiperandrogen ovarial, maka mulai

dipikirkan mencari *resistance genes* yang antara lain dicari lewat *candidate gene approach*.

Mekanisme resistensi insulin

Resistensi insulin dapat terjadi pada reseptor insulin maupun pascareseptor. Pada tingkat reseptor terjadi karena menurunnya ikatan insulin pada reseptor. Penurunan ini bisa terjadi baik karena penurunan jumlah reseptor atau perubahan afinitas reseptor yaitu kelainan pengikatan insulin dan kelainan autofosforilasi. Kelainan pascareseptor terjadi setelah insulin masuk ke dalam sel, dimana insulin memulai aktivitas biologis. Resistensi insulin lebih banyak terjadi pada pascareseptor.

Pada resistensi insulin terjadi defek pengambilan dan penggunaan glukosa yang diperantarai insulin. Defek ini bermanifestasi sebagai pengurangan penyimpanan glukosa berupa glikogen di otot dan hati yang di stimulasi insulin. Di otot mekanisme utama berupa hambatan pada transport glukosa atau tahap fosforilasi. Defek ini mempunyai komponen primer genetik dan komponen sekunder lingkungan.

Komponen genetik berupa penurunan efisiensi translokasi *glucose transporter* – 4 (GLUT 4) atau jalur PI – 3 kinase atau hambatan aksi endogen *tumor necrosis factor α* (TNF - α). TNF - α meningkatkan fosforilasi IRS – 1 dan IRS – 2, menyebabkan autofosforilasi tyr reseptor insulin dan aktivasi try kinase reseptor sehingga terjadi penurunan kemampuan IRS sebagai *docking* dan jalur *downstream*, seperti PI3 – K dan transport glukosa.

Komponen lingkungan meliputi peningkatan glukosa dan asam lemak bebas. Efek hiperglikemia kronik yang disebut *glucotoxicity*, menurunkan

pengambilan glukosa yang distimulasi melalui penurunan translokasi GLUT – 4 di otot. Dua mekanisme yang mungkin adalah peningkatan masukan glukosa melalui jalur heksosamin dan aktivasi isoform protein kinase C. hiperglikemia akan menyebabkan peningkatan *influx* heksosamin sehingga terjadi *down regulation* ambilan glukosa dan jalur pengisyratan insulin. Aktivasi isoform ptotein kinase C meningkatkan fosforilasi serine, menurunkan aktivitas IRS – 1.

Penurunan aktivitas fisik dan penurunan kebugaran juga merupakan faktor terjadinya resistensi insulin. Aktivitas fisik akan mengaktifkan glucose transporter melalui jalur independen dari PI – 3 kinase dan mungkin melibatkan 5 – *AMP – activated kinase*, menurunkan produksi glukosa hepatic, memperkuat respon insulin dalam ambilan glukosa di adiposit. (Matthaei et al, 2000)

Peningkatan asam lemak bebas dapat meningkatkan resistensi insulin melalui *acylating regulatory protein* atau peningkatan metabolik lemak yang mengaktifkan protein kinase C.

Merokok juga berperan dalam resistensi insulin. Pengidap DM tipe 2 yang merokok lebih dari 5 batang perhari selama 20 tahun menunjukkan perburukan resistensi insulin. Nikotin yang terkandung dalam rokok menyebabkan resistensi insulin melalui mekanisme patogenik meliputi aksi insulin tahap awal (transduksi sinyal, transport glukosa, fosforilasi glukosa) atau melalui mekanisme biokemikal lain secara simultan.

Pemeriksaan Resistensi Insulin

Resistensi Insulin dinilai dengan menggunakan pemeriksaan sensitivitas insulin secara langsung dan tidak langsung. Secara langsung menilai respon metabolik terhadap insulin eksogen sedangkan secara tidak langsung adalah

menilai aksi insulin endogen terhadap rangsangan glukosa. Cara pemeriksaan yang dipakai diantaranya klem euglikemik-hiperinsulinemik, klem hiperglikemik, insulin puasa *homeostasis model assesment* (HOMA), dan reseptor insulin pada sel monosit dan eritrosit.

Tes yang dianggap standar adalah tehnik klem euglikemik-hiperinsulinemik. Metode ini diperkenalkan oleh *deFronzo* et al. pada tahun 1979, merupakan suatu metode untuk menghitung kemampuan insulin eksogen atau endogen untuk menstimulasi pembuangan glukosa pada kondisi *steady state*. Caranya dengan memberikan insulin secara intravena dengan bolus yang dikurangi secara eksponensial setelah sampel darah diambil. Kemudian dilanjutkan infus insulin dengan kecepatan tetap (50 mU/kgBB per jam) selama jangka waktu klem (2 – 3 jam). Sampel darah diambil tiap 5 – 10 menit dan diukur kadar glukosa darah. Glukosa 20 % diinfuskan untuk dengan kecepatan tetap untuk mempertahankan kadar euglikemik per waktu sebagai indek aksi insulin pada metabolisme glukosa. Makin sedikit glukosa yang diinfuskan makin resisten insulin. Keuntungan metode ini adalah efek insulin dapat ditetapkan tanpa faktor pengganggu misalnya hipoglikemi kontraregulasi, sekresi insulin endogen. Selain itu dapat ditetapkan regulasi pengambilan dan produksi glukosa, inhibisi lipolisis dan perubahan metabolisme protein. Kelemahan metode ini kurang praktis, mahal, perlu waktu lama dan tidak dapat dipakai dalam skala besar. (Haffner et all, 1997).

Tehnik lain yang sering dipakai adalah tehnik *homeostasis model assesment* (HOMA), yang menggunakan kadar insulin dan glukosa puasa dalam menetapkan resistensi insulin dan sekresi insulin. Cara ini lebih sederhana,

berdasarkan kadar glukosa dan insulin puasa, berkorelasi kuat dengan klem glukosa baik pada DM tipe 2 ($r = 0,83$) maupun non DM ($r = 0,92$) (Bonora et al, 2000)

Pada HOMA perhitungan menggunakan rumus :

Untuk Resistensi Insulin (HOMA IR) : $\text{Insulin puasa } (\mu\text{U/ ml}) \times \text{glukosa puasa (mMol/ ml)}$ dibagi 22,5. Untuk fungsi sel beta digunakan : $\text{HOMA } \beta \text{ cell} = 20 \times \text{insulin puasa } \mu\text{U/ ml}$ dibagi $\text{glukosa puasa mMol/ ml} - 3,5$. (Matthew et al. 1985).

Batas atas nilai HOMA-IR setelah divalidasi dengan metode klem euglikemik-hiperinsulinemik pada orang normal tanpa gangguan metabolik dan tidak obese sebesar 2,77 (Bonora et al, 1998).

Metode HOMA juga dapat digunakan untuk penetapan resistensi insulin dalam skala besar atau penelitian epidemiologi (Bonora et al, 2000). Penggunaan klem euglikemik hiperinsulinemik untuk mendiagnosa resistensi insulin pada populasi umum memberikan hasil yang sebanding bila digunakan HOMA, rasio insulin glukosa. (Mc Auley et al, 2001)

HOMA-IR berkorelasi kuat dengan klem euglikemik hiperinsulinemik, $r = 0,725$, $p < 0,0001$. Pada pemakaian sulfonilurea $r = 0,727$, $p < 0,0001$, diet $r = 0,747$, $p = 0,0001$ (Emoto et al, 1999)

Hubungan Hipertensi dan Resistensi Insulin

Seperti telah diketahui, resistensi insulin dan hiperinsulinemia biasa didapatkan pada kasus obesitas dan berperan pada hipertensi yang berhubungan dengan obesitas. Namun telah dibuktikan pula hubungan antara resistensi insulin dan hipertensi pada pasien hipertensi non obese. Pasien ini disebut individu “dengan BB normal yang secara metabolik obese “.^{32, 47}

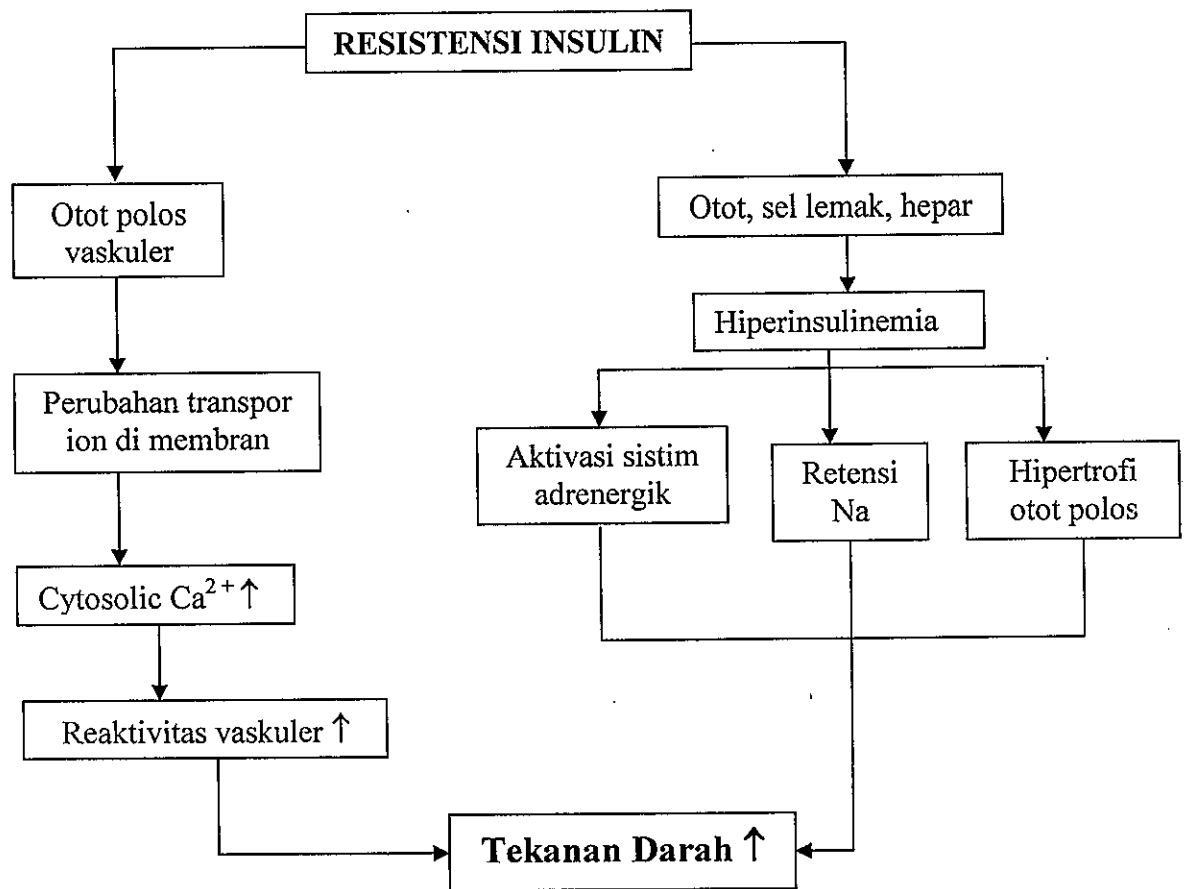
Dengan menggunakan *euglycemic hyperinsulinemic clamp procedure* untuk menilai sensitivitas insulin, Lind *et al* (1995) menemukan bukti bahwa 31 % dari 420 pasien hipertensi paruh baya yang tidak diterapi menderita resistensi insulin. Separuh dari pasien hipertensi dengan resistensi insulin ini menunjukkan obesitas abdominal dan separuhnya menderita dislipidemia. Jika pasien dengan obesitas abdominal tidak disertakan, prevalensi resistensi insulin pada hipertensi non obese akan turun menjadi 15 %. Walaupun hiperinsulinemia diketahui mendahului timbulnya hipertensi pada populasi non obese, namun sebagian besar hubungan ditemukan pada pasien yang menunjukkan tanda – tanda lain sindroma metabolik terutama dislipidemia.^{32, 47}

Penderita hipertensi memiliki respon insulin dan glukosa plasma terhadap *glucose challenge* oral yang lebih kuat dibandingkan pasien normotensi. Lebih tingginya konsentrasi plasma glukosa dan insulin pada pasien hipertensi disebabkan oleh adanya resistensi jaringan perifer terhadap aksi insulin dalam menstimulasi *uptake* glukosa. Sama seperti hiperinsulinemia, resistensi insulin ditemukan pada pasien hipertensi yang obese dan non obese serta kadang – kadang masih dapat ditemukan meski telah diberi pengobatan antihipertensi yang efektif. Selain itu pasien hipertensi cenderung juga menderita dislipidemia yaitu berupa kadar trigliserida yang lebih tinggi dan HDL kolesterol lebih rendah dibanding pasien normotensi.⁴⁸

Karena resistensi terhadap pembuangan glukosa yang diperantarai oleh insulin dan hiperinsulinemia lazim terjadi pada pasien hipertensi maka diduga bahwa resistensi insulin ini dapat menyebabkan hipertensi. Tetapi tak semua pasien hipertensi menderita resistensi insulin dan hiperinsulinemia. Hipertensi

juga tidak timbul pada seluruh pasien dengan hiperinsulinemia. Hubungan antara eksperimen jangka pendek dengan efek jangka panjang hiperinsulinemia pada manusia tidak diketahui, walaupun pada anjing didapatkan bahwa pemberian insulin yang lama tidak meningkatkan tekanan darahnya. Faktor ras diduga ikut berpengaruh. Pada penelitian pasien normotensi terbukti tekanan darah dan konsentrasi insulin plasma saat puasa berkorelasi signifikan pada orang kulit putih, namun tidak demikian halnya pada kulit hitam atau suku Indian Pima.^{48, 49}

Beberapa mekanisme diajukan untuk menjelaskan hubungan antara resistensi insulin dan hipertensi. Diantaranya adalah : aktivasi sistim saraf simpatis, retensi sodium ginjal, perubahan transport kation transmembran, *growth – promoting effects* pada otot polos pembuluh darah dan hiperreaktivitas vaskuler. (Gambar1)^{50, 51}



Gambar 1. Mekanisme timbulnya hipertensi pada resistensi insulin ⁵²

Aktivitas sistim saraf simpatis.

Penelitian hipertensi pada obesitas menunjukkan adanya peran sistim saraf simpatis dalam hubungan antara insulin dan hipertensi. Secara hipotesis disebutkan bahwa hiperinsulinemia sebagai akibat dari resistensi insulin menstimulasi sistim saraf simpatis dan meningkatkan termogenesis. Meningkatnya aktivitas sistim saraf simpatis juga akan meningkatkan tekanan darah dengan stimulasinya pada jantung, pembuluh darah dan ginjal. Pada *Normative Aging Study* di Boston, USA, merupakan suatu penelitian kohort berbasis populasi, didapatkan aktivitas sistim saraf simpatis (dengan mengukur ekskresi norepineprin urin dalam 24 jam) berkorelasi dengan indeks masa tubuh

dan meningkat pada individu dengan hiperinsulinemia. Pada penelitian ini juga didapatkan bahwa plasma insulin maupun ekskresi urin norepineprin secara signifikan berhubungan dengan tekanan darah. Hubungan ini tetap ada setelah dilakukan *adjustment* terhadap beberapa variabel seperti *body mass index* dan distribusi lemak tubuh serta terdapat interaksi positif antara hipertensi dan insulin plasma maupun epineprin urin. Kenyataan ini menguatkan dugaan bahwa sistim saraf simpatis merupakan penghubung antara insulin dan tekanan darah.⁵³

Kemungkinan lain adalah bahwa hubungan antara resistensi insulin dan hipertensi adalah akibat meningkatnya aktivitas sistim saraf simpatis secara primer. Peningkatan aktivitas diinduksi oleh refleksi – refleksi antagonis *uptake* glukosa akibat insulin di lengan bawah. Walaupun peningkatan aktivitas saraf simpatis secara primer dapat menimbulkan hipertensi dan resistensi insulin, penelitian pada binatang menunjukkan bahwa resistensi insulin pada asupan diet tinggi lemak sebenarnya sudah terjadi sebelum timbulnya hipertensi. Bukti lain yang mendukung stimulasi insulin pada sistim saraf simpatis terlihat dari hasil penelitian dengan somatostatin. Hormon yang menghambat sekresi insulin endogen ini, menurunkan norepineprin plasma dan menurunkan tekanan darah pada penderita hiperinsulinemia.⁵³

Perubahan transport kation transmembran.

Kalsium memegang peranan penting untuk terjadinya transport glukosa kedalam sel. Diperlukan kadar kalsium intraseluler optimal yakni antara 40 – 375 nm/l agar dapat terjadi transport glukosa kedalam sel. Kalsium intraseluler melebihi jumlah tersebut akan mengganggu transport glukosa dan meningkatkan resistensi vaskuler. Insulin merubah transport ion melalui membran sel, akibatnya

terjadi peningkatan kadar kalsium dalam sitosol sehingga meningkatkan respon vaskuler terhadap agen – agen vasokonstriktor. Insulin secara langsung menstimulasi pompa kalsium pada sel yang sensitif terhadap insulin melalui aktivasi kalsium ATP – ase dan natrium / kalium ATP ase dan mengakibatkan keluarnya kalsium dari sel. Bila sebuah sel resisten terhadap insulin, keluarnya kalsium dari sel yang diinduksi oleh insulin menjadi berkurang dan resultante dari peningkatan kalsium intraseluler pada sel otot polos pembuluh darah akan meningkatkan respon terhadap vasokonstriktor dan meningkatkan tekanan darah. Pada keadaan normal, insulin meningkatkan *uptake* magnesium ke dalam sel. Menurunnya *uptake* magnesium intraseluler pada keadaan resistensi insulin berakibat pada penurunan jumlah magnesium intraseluler otot polos pembuluh darah sehingga terjadi peningkatan resistensi pembuluh darah perifer. Dengan demikian meningkatnya rasio kalsium/ magnesium dalam sel otot polos pembuluh darah pada keadaan resistensi insulin merupakan salah satu penyebab hipertensi pada resistensi insulin.^{54, 55}

Growth – promoting effects insulin pada otot polos pembuluh darah diduga berperan dalam meningkatkan tekanan darah. Hipertrofi otot polos vaskuler merupakan sekunder akibat efek mitogenik dari insulin.

Disfungsi endotel yang terjadi pada resistensi insulin mempengaruhi terjadinya vasokonstriksi pada hipertensi. Pada DM tipe 2, terdapat respon abnormal terhadap asetilkolin, yang seharusnya menimbulkan vasodilatasi arteri melalui stimulasi *endothelial-dependent relaxing factor (EDRF)*. Pada DM tipe 1 hal ini tidak terjadi, padahal diketahui secara invitro hiperglikemia merusak fungsi

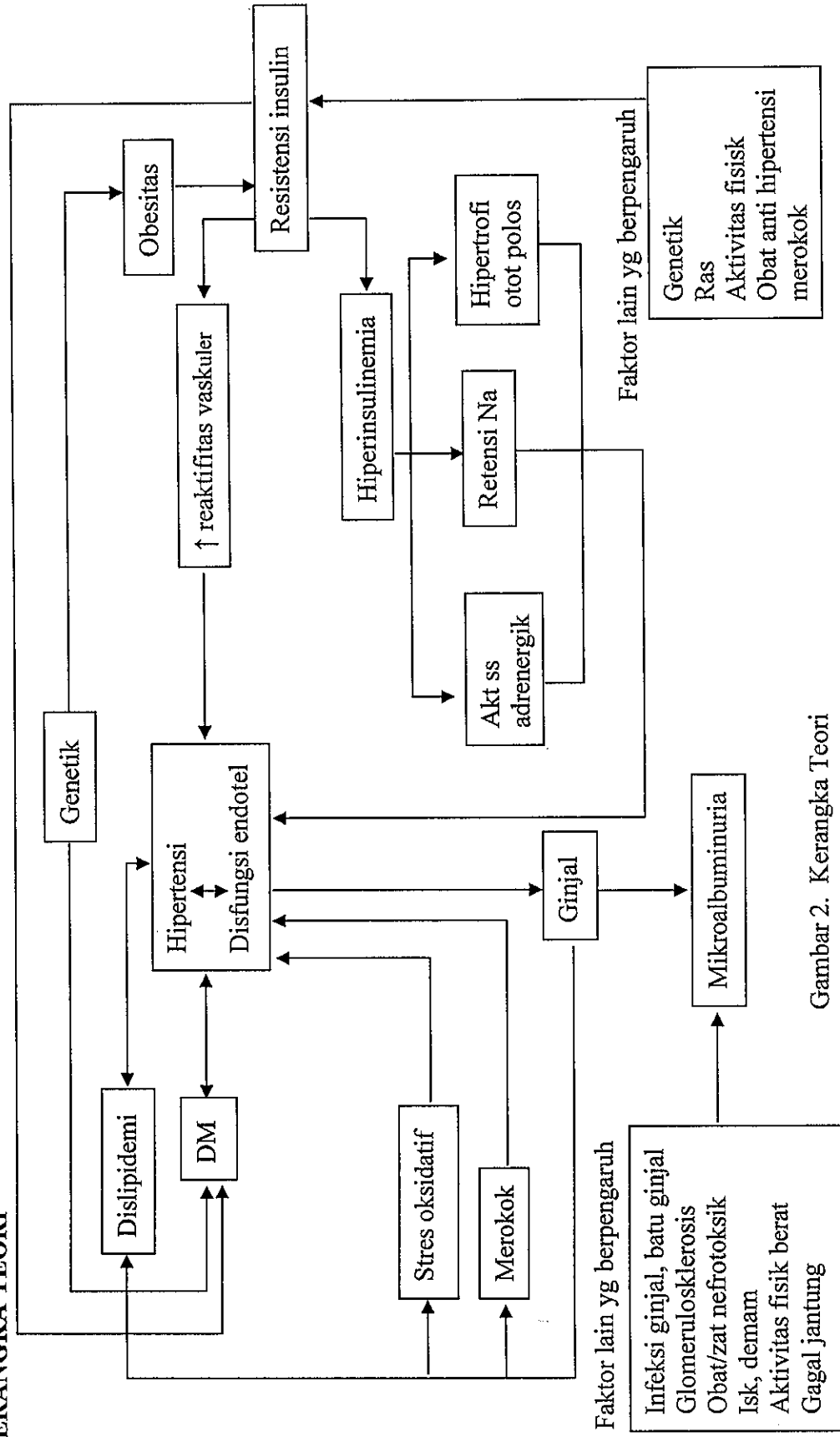
endotel sehingga diduga ada faktor lain selain hiperglikemia yang menimbulkan abnormalitas EDRF tersebut.^{54, 56, 57}

Pada penderita obese dengan resistensi insulin, infus insulin akut tidak menghasilkan respon vasodilatasi yang adekuat dan hampir tidak terjadi perubahan tekanan darah. Gangguan respon vasodilatasi ini mungkin disebabkan oleh defek produksi EDRF seperti yang terjadi pada DM tipe 2 dan hipertensi esensial. Data – data yang ada menunjukkan kadar insulin atau IGF – 1 yang normal tinggi dapat berpengaruh pada tekanan darah dengan menimbulkan gangguan keseimbangan antara respon vasokonstriksi dan vasodilatasi.^{56, 57}

Efek vaskuler dari insulin pada penderita dengan resistensi insulin mungkin melalui reseptor IGF – 1. Reseptor ini memberikan respon terhadap hiperinsulinemia pada konsentrasi yang lebih tinggi dibandingkan dengan reseptor insulin yang defektif dan dapat memediasi beberapa aksi insulin pada pembuluh darah. Masih harus ditentukan apakah peningkatan kronik dari insulin atau IGF – 1 pada subyek dengan resistensi insulin dalam hubungannya dengan gangguan pada EDRF seperti pada hipertensi dan DM tipe 2 dapat meningkatkan tekanan darah.⁵⁴

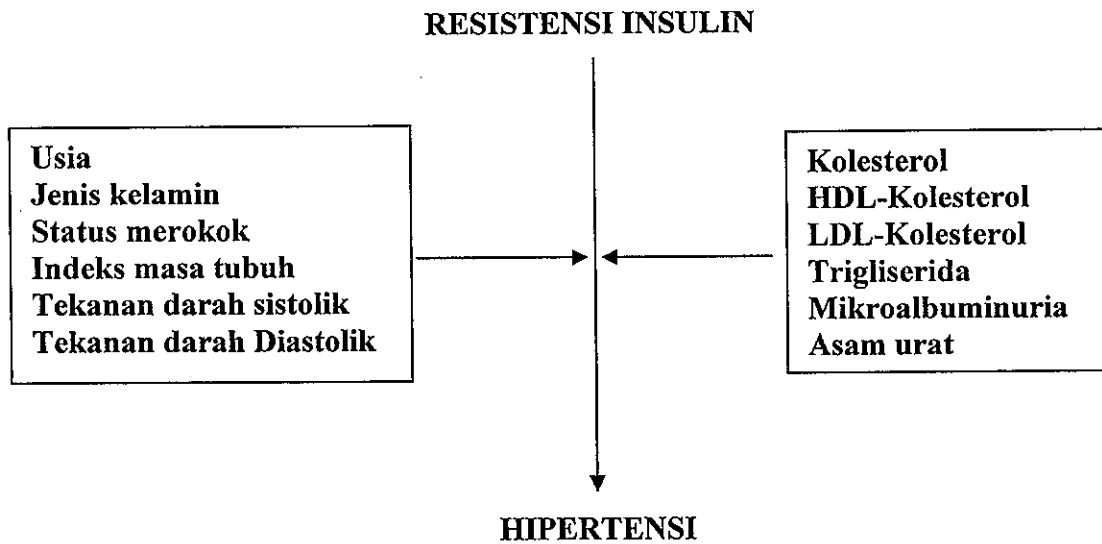
Insulin berikatan dengan IGF – 1 pada sel endotel di seluruh sistim vaskuler. Ikatan ini memicu respon arteria mesenterika dan sistim pembuluh darah perifer. Arteri mesenterika menghasilkan efek vasokonstriksi melalui *siklooksigenase pathway*, sedangkan peningkatan EDRF yang efek biologisnya di mediasi oleh *nitric oxide* (NO) akan menghasilkan vasodilatasi sistim pembuluh darah perifer. Tekanan darah yang dihasilkan adalah tergantung keseimbangan dari efek vasokonstriksi arteri mesenterika dan vasodilatasi pembuluh darah perifer. Defek produksi EDRF akan mengganggu keseimbangan ini sehingga terjadi peningkatan tekanan darah.⁵⁴

II. 2. BAGAN KERANGKA TEORI



Gambar 2. Kerangka Teori

II. 3. BAGAN KERANGKA KONSEP



Gambar 3. Kerangka konsep

II.4. HIPOTESIS PENELITIAN

Adanya peranan dari faktor – faktor usia, jenis kelamin, status kebiasaan merokok, IMT, tekanan darah sistolik, tekanan darah diastolik, kadar kolesterol (total, HDL, LDL), trigliserida, mikroalbuminuria, asam urat dengan resistensi insulin pada penderita hipertensi esensial non diabetika

BAB III

METODE PENELITIAN

III. 1. JENIS DAN RANCANGAN PENELITIAN

Penelitian ini adalah penelitian observasional dengan rancangan penelitian *cross – sectional*.

III. 2. TEMPAT DAN WAKTU

Tempat : Poliklinik Penyakit Dalam RS Dr Kariadi Semarang

Waktu : Pebruari 2003 – selesai

III. 3. POPULASI DAN SAMPEL

Populasi : Penderita hipertensi esensial yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi di Poliklinik Penyakit Dalam RS Dr Kariadi, Semarang

Besar sampel :

Dihitung berdasarkan rumus :

$$N = Z^2 \cdot 1 - \alpha / 2P \cdot (1 - P) / d^2$$

N = jumlah sampel

$Z^2 \cdot 1 - \alpha / 2P$ = tingkat kepercayaan 95% = 1.96.

P = perkiraan proporsi populasi

d = tingkat kesalahan yang dihadapkan / dibolehkan 10%

Jumlah sampel berdasarkan perhitungan diatas :

$$N = (1.96)^2 \times 0.2 \times 0.8 / (0.1)^2 = 31.32$$

III. 4. KRITERIA INKLUSI DAN EKSKLUSI

Kriteria inklusi :

1. Penderita hipertensi esensial yang belum pernah berobat sebelumnya atau bebas pengobatan hipertensi dalam 1 tahun terakhir
2. Bersedia sebagai responden dan telah menandatangani *informed consent*

Kriteria eksklusi :

1. Demam
2. Aktivitas fisik berat
3. DM, Gangguan Toleransi Glukosa (GTG)
4. Infeksi saluran kemih
5. Renal insufisiensi
6. Urinalisis yang abnormal
7. Gagal jantung

III. 5. Variabel Penelitian

Variabel bebas

1. Hipertensi esensial (hipertensi primer) ialah keadaan hipertensi yang tidak diketahui sebabnya dan dari anamnesis dan pemeriksaan fisik tidak didapatkan kecurigaan adanya penyebab hipertensi lainnya (hipertensi sekunder).

Hipertensi ialah keadaan tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg dan diastolik ≥ 90 mmHg. Pengukuran tekanan darah dilakukan dengan sphigmomanometer

air raksa, 5 menit setelah pasien duduk tenang, dipasang manset yang sesuai ukuran lengan dewasa (12,5 x 40 cm) di 1/3 distal lengan atas. Bunyi Korotkoff yang pertama kali terdengar (phase I) dianggap tekanan darah sistolik dan hilangnya bunyi Korotkoff (phase V) merupakan kriteria untuk tekanan darah diastolik. Tekanan darah sistolik dan diastolik dibaca sampai ketepatan 2 mmHg. Hasil pengukuran tekanan darah sistolik dan diastolik diulang 3 kali dengan tenggang waktu 5 menit. Besarnya tekanan darah dari tiga kali pengukuran tadi dibuat reratanya. Pengukuran tekanan darah kembali diulang pada jarak 1 minggu kemudian. Hasil tekanan darah sistolik dan diastolik dari dua kesempatan itu dibuat reratanya dan dicatat sebagai suatu variabel kontinyu.

2. Jenis kelamin : dibedakan laki – laki dan perempuan, sesuai keterangan jenis kelamin yang tertera di kartu tanda pengenal.
3. Usia : dinyatakan dalam tahun. Ditentukan berdasarkan anamnesis atau sesuai dengan yang tertera di kartu tanda pengenal.
4. Kebiasaan merokok : dibedakan perokok (termasuk bekas perokok) dan bukan perokok, ditentukan berdasarkan anamnesis. Digunakan kriteria *American Thoracic Society (ATS)*, sebagai berikut :

Perokok : Orang yang telah merokok lebih dari 20 batang bungkus pertahun atau 1 batang rokok perhari selama 1 tahun dan masih merokok sampai 1 tahun terakhir.

Bekas perokok : Perokok yang telah berhenti merokok sekurang – kurangnya pada 1 bulan terakhir.

Bukan perokok : orang yang tidak pernah merokok atau kurang dari 100 batang rokok selama hidupnya.

5. IMT dihitung dengan rumus $BB \text{ (kg)} / TB^2 \text{ (m}^2\text{)}$

Kriteria Asia Pasifik adalah : BB normal : 18.5 – 22.9

Preobesitas : 23 – 24.9

Obesitas 1 : 25 – 29.9

Obesitas 2 : ≥ 30

6. Untuk pemeriksaan nilai kolesterol total, kolesterol – HDL, kolesterol – LDL, asam urat dan trigliserid diambil sampel dari darah vena. Sampel darah diperiksa dengan cara spektrofotometri menggunakan alat *Hitachi 717 Analyser*. Dikatakan dislipidemia bila kolesterol total ≥ 200 mg/dl, kolesterol HDL ≤ 45 mg/dl, kolesterol LDL ≥ 130 mg/dl, trigliserid ≥ 200 mg/dl.
7. Mikroalbuminuria dinilai menggunakan rasio albumin : kreatinin urin dari urin kedua pagi hari (*second morning urine*) yang dikumpulkan saat penderita datang di poliklinik sebelum jam 9 pagi. Konsentrasi albumin urin ditentukan dengan metode standar (metode turbidimetri) dengan alat *Hitachi 717 Analyser*. Kreatinin urin dianalisis melalui reaksi *Jaffe* tanpa deproteinisasi lalu dikuantifikasi dengan metode fotometri menggunakan alat yang sama. Hasilnya menggunakan satuan $\mu\text{g}/\text{mg}$ kreatinin dan dicatat sebagai suatu variabel kontinyu. Batasan mikroalbuminuria (ACR) pada penelitian ini adalah 20 – 200 $\mu\text{g}/\text{mg}$ kreatinin.

Variabel Terikat

Resistensi Insulin : ditentukan dengan mengukur kadar gula darah puasa dan insulin puasa. Kemudian dihitung dengan rumus HOMA.

$$\text{HOMA IR} = \frac{\text{Insulin puasa } (\mu\text{U/ml}) \times \text{glukosa puasa (mmol/L)}}{22,5}$$

Resistensi insulin bila nilai HOMA lebih atau sama dengan 2,77.

III. 6. Definisi Operasional variabel lain :

1. Berat badan : diukur dengan cara pasien tanpa alas kaki, memakai pakaian yang tipis, tidak membawa barang/ beban apapun, berdiri di atas timbangan injak yang sudah ditera, khusus untuk mengukur berat badan manusia. Hasil dicatat dalam satuan kilogram (kg).
2. Tinggi badan : diukur dengan cara pasien tanpa alas kaki, berdiri tegak dengan kedua tumit rapat, membelakangi tongkat pengukur yang sudah ditera dan khusus untuk mengukur tinggi badan manusia. Hasil dicatat dalam satuan meter (m).
3. Suhu tubuh : ditentukan demam atau tidak demam dengan cara memeriksa suhu tubuh melalui termometer air raksa yang diletakkan di aksila selama 10 menit. Dinyatakan demam bila angka di termometer air raksa menunjukkan suhu tubuh $> 37,2^{\circ}\text{C}$.
4. Aktivitas fisik berat : setiap aktivitas fisik yang memerlukan tenaga ekstra, memakan banyak kalori, yang dapat menyebabkan kelelahan, berdebar – debar, nafas memburu dan banyak mengeluarkan keringat. Contoh : bekerja

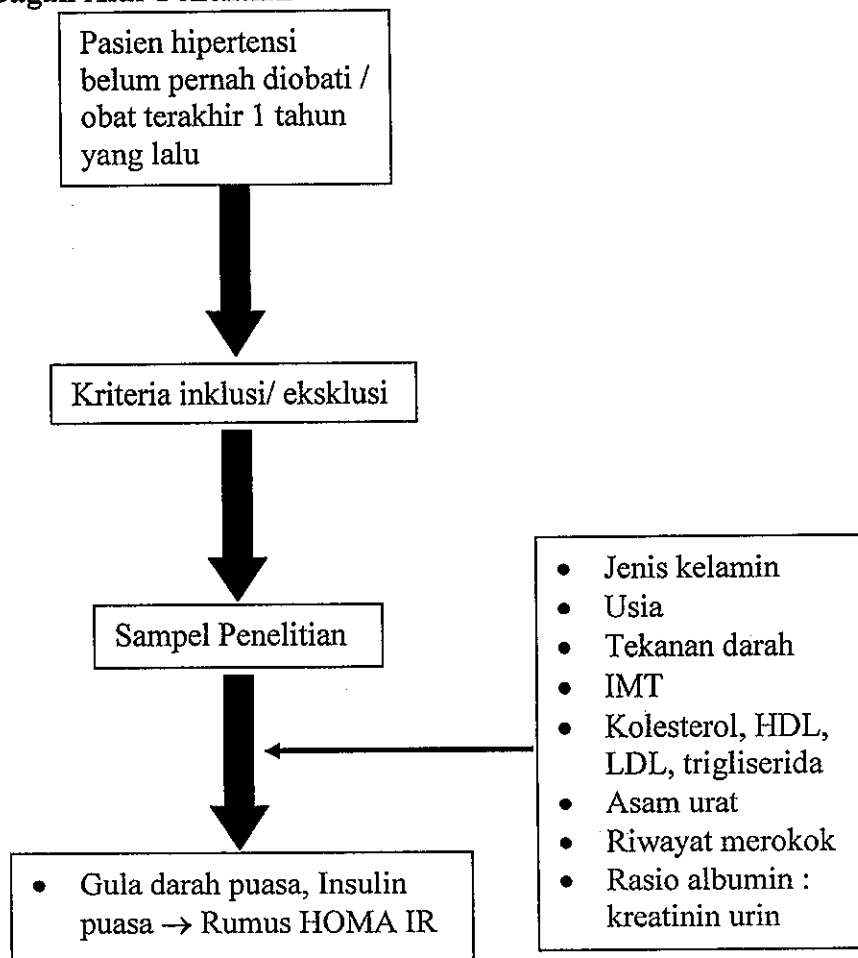
menarik becak, kuli angkut di pasar, olahraga lari, renang, angkat berat, senam aerobik, dll.

5. DM : digolongkan DM bila didapatkan gejala klinis DM yang khas (poliuri, polidipsi, polifagi, berat badan menurun) dan hasil GDS ≥ 200 mg/dl. Bila gejala DM tidak ada dan GDS 140 – 199 mg/dl dilanjutkan dengan pemeriksaan TTGO 2 jam, jika hasil GD ≥ 200 mg/dl adalah DM. Gangguan Toleransi Glukosa jika GD 140 – 199 mg/dl, pasien tidak diikuti sertakan (eksklusi).
6. Infeksi saluran kemih : disingkirkan melalui anamnesis dan pemeriksaan analisis urin sewaktu pagi hari. Bila ada kecurigaan suatu ISK (adanya piuria dan hematuria secara mikroskopik) yang didukung gejala klinis atau bila proteinuria atau hematuria positif, pasien dieksklusi.
7. Renal insufisiensi : digunakan batasan kreatinin darah $> 1,3$ mg/dl
8. Proteinuria : penentuan ada tidaknya proteinuria dilakukan melalui pemeriksaan analisis urin sewaktu pagi hari. Dinyatakan sebagai proteinuria bila hasil urinalisis menunjukkan adanya protein lebih besar atau sama dengan derajat positif 1 secara mikroskopis atau ≥ 30 mg/dl.
9. Gagal jantung : ditentukan ada atau tidak, berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik dan ekokardiografi.
10. Pemeriksaan ekokardiografi dilakukan di Unit Penyakit Jantung RSDK dengan alat *Agilent Image Point Hx* dengan transduser 2,5 – 5 MHz.
Kelainan sekat jantung VSD : bila dari pemeriksaan fisik didapatkan bising jantung yang sesuai dengan kelainan sekat VSD dan secara ekokardiografi

maupun *color flow imaging* terlihat adanya kebocoran di sekat antar ventrikel sehingga mengakibatkan pencampuran darah antar ruang jantung yang tidak semestinya.

Kelainan katup jantung (AI, MI) : bila dari pemeriksaan fisik didapatkan bising jantung yang sesuai dengan kelainan katup AI dan atau MI dan secara ekokardiografi , *color Doppler* maupun *color flow imaging* terlihat adanya kelainan di katup aorta/ mitral sehingga mengakibatkan regurgitasi aliran darah yang melewati katup tersebut.

III.7. Bagan Alur Penelitian



Gambar 4. Alur penelitian

BAB IV

HASIL PENELITIAN

Dari 41 subyek yang diperiksa, 2 orang menderita Diabetes Mellitus, 4 orang Toleransi Glukosa Terganggu (TGT) dan 3 orang dengan hasil urinalisis yang tidak normal. Dengan demikian tersisa 32 subyek yang merupakan sampel penelitian, terdiri dari 14 orang (43.80%) laki-laki dan 18 orang wanita.

Rerata umur sampel penelitian adalah 51.2 tahun dengan umur termuda 41 tahun dan paling tua 69 tahun. Rerata umur pria dan wanita tidak jauh berbeda. Rerata umur pria adalah 51.0 ± 7.01 tahun sedangkan wanita 50.90 ± 6.86 tahun. Perokok ditemukan sebanyak 5 orang (15%) dan bukan perokok sebanyak 27 orang (84.4%).

Tabel 2. Karakteristik umum subyek penelitian hipertensi esensial non diabetik di RSDK Semarang (n=32)

Variabel	n	%
Umur :		
≤ 55 tahun	24	75.0
> 55 tahun	8	25.0
Jenis kelamin :		
Laki-laki	14	43.8
Perempuan	18	56.3
Kebiasaan merokok		
Perokok	5	15.6
Bukan perokok	27	84.4

Nilai rerata IMT berdasarkan klasifikasi IMT Asia Pasifik (Perkeni 2002) didapatkan 10 orang (31.3%) obesitas ($IMT \geq 25 \text{ kg/m}^2$) dan non obesitas 22 orang (68.8%).

Rerata tekanan darah sistolik maupun diastolik masuk kedalam hipertensi stadium I dan II (sesuai kriteria JNC VII 2003). Berdasarkan kategori tekanan darah sistolik dijumpai masuk stadium I sebanyak 11 orang (34.4%) stadium II sebanyak 21 orang (65.6%). Kecenderungan yang sama juga dijumpai pada tekanan darah diastolik. Ditemukan 9 orang (28.1%) masuk derajat I, 23 orang (71.9%) masuk derajat II.

Tabel 3. Karakteristik subyek penelitian berdasarkan pemeriksaan fisik dan laboratorium.

Variabel	n	Minimum	Maximum	Mean	SD
IMT (kg/m^2)	32	20	34	24.64	3.17
Sistolik (mmHg)	32	150	190	159.22	9.43
Diastolik (mmHg)	32	90	120	99.84	8.12
Kolesterol (mg/dl)	32	138	271	207.61	34.58
HDL-Kolesterol (mg/dl)	32	24	74	49.18	12.71
LDL-Kolesterol (mg/dl)	32	50	207	123.86	32.56
Trigliserida (mg/dl)	32	73	645	183.06	140.43
Mikroalbuminuria ($\mu\text{g/dl}$)	32	2	36	17.71	10.33
Asam urat (mg/dl)	32	3	13	6.31	1.96
Kreatinin (mg/dl)	32	0.68	2.30	1.04	0.29
Gula darah (mg/dl)	32	74	137	110.53	18.38

Data dari tabel 3 juga menunjukkan secara umum adanya dislipidemia yang ditunjukkan oleh hiperkolesterolemia dan hipertrigliserida sedangkan kadar HDL, LDL masih dalam batas normal.

Berdasarkan kriteria ATP III dan WHO/ISH *guidelines* 1999 didapatkan rerata kolesterol 207.61 ± 34.58 mg/dl, dislipidemia ditemukan sebanyak 18 orang (56.3%). Rerata HDL-Kolesterol 49.18 ± 12.71 mg/dl, dislipidemia ditemukan sebanyak 25 orang (78.1%). Rerata LDL-Kolesterol 123.86 ± 32.56 mg/dl, dislipidemia ditemukan sebanyak 13 orang (40.6%) dan rerata trigliserida 183.06 ± 140.43 mg/dl, dislipidemia ditemukan sebanyak 14 orang (43.7%). Rerata mikroalbuminuria (ACR) 17.71 ± 10.33 µg/mg kreatinin ditemukan sebanyak 15 orang (46.9%) dan rerata asam urat 6.31 ± 1.96 mg/dl dengan hiperurisemia ditemukan sebanyak 9 orang (28.1%). Rerata kreatinin dan gula darah sewaktu dalam batas normal. Rerata kreatinin 1.04 ± 0.29 mg/dl. Rerata GDS 110.53 ± 18.38 mg /dl.

Tabel 4. Distribusi frekuensi kejadian resistensi insulin pada pasien hipertensi esential non diabetik di RSDK Semarang.

Variabel	n	%
Resistensi insulin	15	46.9
Tidak Resistensi Insulin	17	53.1

Dari tabel 4 menunjukkan 15 orang (46.9%) dengan resistensi insulin. Dan 17 orang (53.1%) tidak didapatkan resistensi Insulin.

Rerata umur pada subyek penelitian 51.22 ± 7.03 tahun. Umur terendah 41 tahun dan tertinggi 69 tahun. Dari 15 orang dengan resistensi insulin didapatkan 9 orang (28.1%) berumur ≤ 55 tahun dan 6 orang (18.8%) berumur > 55 tahun. Hasil Rasio prevalens (RP) = 0.200 (95% CI = 0.033 – 1.211)

Tabel 5. Distribusi kejadian resistensi insulin berdasarkan umur (n = 32)

Resistensi Insulin (RI)	Umur				Total
	≤ 55 tahun		> 55 tahun		
	n	%	n	%	
Ada RI	9	28.1	6	18.8	15 (46.9%)
Tidak Ada RI	15	46.9	2	6.2	17 (53.1%)
Total	24	75.0	8	25.0	32 (100.0%)

RP = 0.200 (95% CI = 0.033 – 1.211)

Dengan demikian variabel umur bukan merupakan faktor risiko terhadap kejadian resistensi insulin. Dari 15 orang dengan resistensi insulin, didapatkan 9 orang perempuan (28.1%) dan 6 orang laki-laki (18.8%). Dengan RP = 0.750 (95% CI = 0.184 – 3.057). Maka variabel jenis kelamin bukan merupakan faktor risiko terhadap kejadian resistensi insulin.

Tabel 6. Distribusi kejadian resistensi insulin berdasarkan jenis kelamin

Resistensi Insulin (RI)	Jenis kelamin				Total
	Laki -laki		Perempuan		
	n	%	n	%	
Ada RI	6	18.8	9	28.1	15 (46.9%)
Tidak Ada RI	8	25.0	9	28.1	17 (53.1%)
Total	14	43.8	18	56.2	32 (100.0%)

RP = 0.750 (95% CI = 0.184 – 3.057)

Pada penelitian ini dari 15 orang yang ditemukan resistensi insulin 9 orang (28.1%) dengan tekanan darah sistolik derajat II. Dan 6 orang (18.8%) dengan tekanan darah sistolik derajat I

Tujuh belas orang tidak ditemukan resistensi insulin. Dengan 12 orang (37.5%) masuk kategori hipertensi sistolik derajat II. Hasil perhitungan statistik berdasarkan nilai Rasio Prevalens (RP) tekanan sistolik = 1.600 (95% CI = 0.369-6.946) dengan demikian variabel tekanan darah sistolik bukan merupakan faktor risiko untuk kejadian resistensi insulin.

Tabel 7. Distribusi kejadian resistensi insulin berdasarkan pengukuran tekanan darah sistolik (n = 32).

Resistensi Insulin (RI)	Tekanan Darah Sistolik				Total
	Derajat I		Derajat II		
Ada RI	6	18.8	9	28.1	15 (46.9%)
Tidak Ada RI	5	15.6	12	37.5	17 (53.1%)
Total	11	34.4	21	65.6	32 (100.0%)

RP = 1.600 (95% CI = 0.369-6.946)

Resistensi Insulin pada penderita dengan tekanan darah diastolik derajat II ditemukan sebanyak 10 orang (31.3%), sedangkan pada penderita dengan tekanan darah diastolik derajat I sebanyak 5 orang (15.6%). Pada penderita yang tidak didapatkan resistensi insulin dengan tekanan darah diastolik derajat II sebanyak 13 orang (40.6%) dan 4 orang (12.5%) dengan tekanan darah diastolik derajat I. Hasil perhitungan statistik nilai RP tekanan darah diastolik = 1.625 (95% CI = 0.344 – 7.670). Maka variabel tekanan darah diastolik bukan merupakan faktor risiko untuk kejadian resistensi insulin.

Tabel 8. Distribusi kejadian resistensi insulin berdasarkan pengukuran tekanan darah diastolik (n = 32)

Resistensi Insulin (RI)	Tekanan Darah Diastolik				Total
	Derajat I		Derajat II		
	n	%	n	%	
Ada RI	5	15.6	10	31.3	15 (46.9%)
Tidak Ada RI	4	12.5	13	40.6	17 (53.1%)
Total	9	28.1	23	71.9	32 (100.0%)

RP = 1.625 (95% CI = 0.344 – 7.670).

Dari 27 orang yang bukan perokok ditemukan 12 orang (37.5%) dengan resistensi insulin dan 15 orang (46.9%) tidak resistensi insulin. Dari 5 orang perokok, 3 orang (9.4%) resistensi insulin. Dua orang (6.3%) tidak ditemukan resistensi insulin. Hasil perhitungan statistik nilai RP = 0.533 (95% 0.076 – 3.725) dengan demikian variabel rokok bukan merupakan faktor risiko untuk kejadian resistensi insulin.

Tabel 9. Distribusi kejadian resistensi insulin berdasarkan status kebiasaan merokok (n = 32)

Resistensi Insulin (RI)	Status Kebiasaan Merokok				Total
	Bukan Perokok		Perokok		
	n	%	n	%	
Ada RI	12	37.5	3	9.4	15 (46.9%)
Tidak Ada RI	15	46.9	2	6.3	17 (53.1%)
Total	27	84.4	5	15.6	32 (100.0%)

RP = 0.533 (95% 0.076 – 3.725)

Dari 15 orang penderita yang resistensi insulin, didapatkan 8 orang (25.0%) obesitas dan 7 orang (21.9%) tidak obesitas. Dan dari 17 orang yang tidak resistensi insulin, 15 orang (46.9%) masuk kategori tidak obesitas.

Hasil perhitungan statistik berdasarkan nilai $RP = 8.571$ (95% CI = 1.430 – 51.362). Maka variabel indeks masa tubuh merupakan faktor risiko untuk kejadian resistensi insulin.

Tabel 10. Distribusi kejadian resistensi insulin berdasarkan index masa tubuh (n = 32)

Resistensi Insulin (RI)	Indeks Masa Tubuh				Total
	Tidak obesitas		Obesitas		
	n	%	n	%	
Ada RI	7	21.9	8	25.0	15 (46.9%)
Tidak Ada RI	15	46.9	2	6.2	17 (53.1%)
Total	22	68.8	10	31.2	32 (100.0%)

$RP = 8.571$ (95% CI = 1.430 – 51.362)

Dari 18 orang (56.3%) penderita dengan hiperkolesterolemia, 9 orang (28.1%) menderita resistensi insulin. Dan 9 orang (28.1%) tidak ada resistensi insulin. Hasil perhitungan statistik. $RP = 0.750$ (95% CI = 0.184 – 3.057). Dengan demikian variabel kolesterol bukan merupakan faktor risiko terhadap resistensi insulin.

Tabel 11. Distribusi kejadian resistensi insulin berdasarkan pemeriksaan kolesterol (n = 32)

Resistensi Insulin (RI)	Kolesterol				Total
	Normal		Hiperkolesterolemia		
	n	%	n	%	
Ada RI	6	18.8	9	28.1	15 (46.9%)
Tidak Ada RI	8	25.0	9	28.1	17 (53.1%)
Total	14	43.8	18	56.2	32 (100.0%)

RP = 0.750 (95% CI = 0.184 – 3.057)

Dari 25 orang dengan dislipidemia (kolesterol HDL), didapatkan 13 orang (40.6%) dengan resistensi insulin dan 12 orang (37.5%) tidak ada resistensi insulin. Dari 7 orang yang kadar HDL-kolesterol normal didapatkan 2 orang (6.3%) dengan resistensi insulin dan 5 orang (15.6%) tidak ada resistensi insulin. Hasil perhitungan statistik dengan nilai RP = 0,369 (95% CI = 0.060-2.274). Dengan demikian variabel HDL-Kolesterol bukan merupakan faktor risiko terhadap kejadian resistensi insulin pada pasien hipertensi non diabetik di RSDK Semarang.

Tabel 12. Distribusi kejadian resistensi insulin berdasarkan pemeriksaan HDL- kolesterol (n = 32)

Resistensi Insulin (RI)	HDL-Kolesterol				Total
	Normal		Dislipidemia		
	n	%	n	%	
Ada RI	2	6.3	13	40.6	15 (46.9%)
Tidak Ada RI	5	15.6	12	37.5	17 (53.1%)
Total	7	21.9	25	78.1	32 (100.0%)
RP = 0,369 (95% CI = 0.060-2.274)					

Pasien dengan Resistensi Insulin didapatkan 9 orang (28.1%) dengan dislipidemia dan 6 orang (18.8%) dengan kadar LDL-normal. Dari 17 orang yang tidak ada resistensi insulin didapatkan 13 orang (40.6%) kadar LDL-Kolesterol normal.

Hasil perhitungan statistik nilai $RP = 0.205$ (95% CI = 0.045-0.942), maka variabel kolesterol LDL bukan merupakan faktor risiko terhadap kejadian resistensi insulin.

Tabel 13. Distribusi kejadian resistensi insulin berdasarkan pemeriksaan LDL-kolesterol (n = 32)

Resistensi Insulin (RI)	LDL-Kolesterol				Total
	Normal		Dislipidemia		
	n	%	n	%	
Ada RI	6	18.8	9	28.1	15 (46.9%)
Tidak Ada RI	13	40.6	4	12.5	17 (53.1%)
Total	19	59.4	13	40.6	32 (100.0%)

$RP = 0.205$ (95% CI = 0.045-0.942)

Dari 15 orang pasien dengan resistensi insulin didapatkan 7 orang (21.9%) dengan kadar trigliserida normal dan dislipidemia yaitu 8 orang (25.0%). Dari 17 orang yang tidak ada resistensi insulin. 11 orang (34.4%), dengan kadar trigliserida normal. Hasil perhitungan statistik nilai $RP = 0.477$ (95% CI = 0.115-1.976). Maka kadar trigliserida bukan merupakan faktor risiko kejadian resistensi insulin.

Tabel 14. Distribusi kejadian resistensi insulin berdasarkan pemeriksaan trigliserida (n = 32)

Resistensi Insulin (RI)	Trigliserida				Total
	Normal		Dislipidemia		
	n	%	n	%	
Ada RI	7	21.9	8	25.0	15 (46.9%)
Tidak Ada RI	11	34.4	6	18.7	17 (53.1%)
Total	18	56.3	14	43.7	32 (100.0%)

RP = 0.477 (95% CI = 0.115-1.976)

Dari 15 orang dengan resistensi insulin didapatkan 5 orang (15.6%) dengan ACR normal dan 10 orang (31.3%) dengan mikroalbuminuria. Dari 17 orang yang tidak ada resistensi insulin, 12 orang (37.5%) kadar ACR normal. Hasil perhitungan statistik : RP = 4.800 (95% CI = 1.074 - 21.447). Maka mikroalbuminuria (ACR) merupakan faktor risiko terhadap kejadian resistensi insulin.

Tabel 15. Distribusi kejadian resistensi insulin berdasarkan pemeriksaan mikroalbuminuria (n = 32)

Resistensi Insulin (RI)	ACR				Total
	Normal		Mikroalbuminuria		
	n	%	n	%	
Ada RI	5	15.6	10	31.3	15 (46.9%)
Tidak Ada RI	12	37.5	5	15.6	17 (53.1%)
Total	17	53.1	15	46.9	32 (100.0%)

RP = 4.800 (95% CI = 1.074 - 21.447)

Dari 15 orang dengan resistensi insulin sebanyak 10 orang (31.3%) dengan kadar asam urat normal dan 5 orang (15.6%) dengan hiperurisemia. Hasil perhitungan statistik. nilai $RP = 0.615$ (95% CI = 0.130-2.905) dengan demikian asam urat bukan merupakan faktor risiko terhadap kejadian resistensi insulin.

Tabel 16. Distribusi kejadian resistensi insulin berdasarkan pemeriksaan asam urat (n = 32)

Resistensi Insulin (RI)	Asam Urat				Total
	Normal		Hiperurisemia		
	n	%	n	%	
Ada RI	10	31.3	5	15.6	15 (46.9%)
Tidak Ada RI	13	40.6	4	12.5	17 (53.1%)
Total	23	71.9	9	28.1	32 (100.0%)

$RP = 0.615$ (95% CI = 0.130-2.905)

Analisis multivariat dengan *multiple logistic regression*, bertujuan untuk mengetahui seberapa besar variabel – variabel *independent* (faktor – faktor yang diduga sebagai risiko) mempengaruhi variabel *dependent* yaitu kejadian resistensi insulin, secara bersama – sama (tabel 17)

Tabel 17 Hasil analisis multivariat faktor – faktor risiko terjadinya resistensi insulin pada pasien hipertensi esensial (n=32)

No	Variabel	Wald	P	Adjusted OR
1.	BMI	3.956	0.047	6.595 (95 % CI : 1.028 – 42.314)
2.	ACR	2.275	0.131	3.483 (95 % CI : 0.688 – 17.628)

Analisis multivariat menghasilkan perhitungan regresi sebagai berikut :

$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$

$$P = \frac{1}{1 + e^{-(-4.99 + 1.89 + 1.25)}}$$

$$P = \frac{1}{1 + (-4.95)^{1.85}}$$

$$P = 0.05$$

Artinya seseorang dengan indeks masa tubuh $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ akan mempunyai risiko untuk kejadian resistensi insulin sebesar 5 %.

BAB V

PEMBAHASAN

Telah dilakukan penelitian terhadap 32 penderita yang memenuhi kriteria inklusi dengan desain *cross sectional*. Dari semua subyek penelitian didapatkan sebagian besar penderita berusia dibawah 55 tahun dengan prosentase perempuan lebih banyak dari laki-laki. Hasil pemeriksaan terhadap resistensi insulin dengan memakai rumus HOMA-IR, didapatkan resistensi insulin sebesar 15 orang (46,9%).

Ada banyak faktor yang mempengaruhi kejadian resistensi insulin pada pasien hipertensi. Pada penelitian ini faktor yang kami periksa adalah : usia, jenis kelamin, status kebiasaan merokok, indeks masa tubuh, tekanan darah sistolik, tekanan darah diastolik, kolesterol (total, HDL, LDL), trigliserida, ACR, dan asam urat.

Subyek penelitian kami memiliki rentang usia 41-69 thn. Hasil penelitian *Winocour et al* pada orang Eropa menunjukkan adanya pengaruh resistensi insulin dengan umur pada pasien hipertensi. Sedangkan *Jensen et al* menunjukkan bahwa umur tak mempengaruhi RI. Pada penelitian kami umur bukan merupakan faktor risiko untuk kejadian resistensi insulin. Hal ini dimungkinkan jumlah subyek penelitian kami ini lebih banyak yang berusia ≤ 55 tahun. Atau oleh karena jumlah sampel kami yang sedikit dan sampel yang relatif homogen.

Kategori usia pada penelitian ini dibagi atas ≤ 55 tahun dan > 55 tahun, hal ini berdasarkan pada faktor risiko utama untuk kejadian kardiovaskular dan kerusakan organ target akibat hipertensi adalah bila usia > 55 tahun.

Merokok diduga akan menginduksi hipoksia renal dan pengaruh antioksidannya hingga terjadi disfungsi endotel. Merokok juga dapat mempengaruhi resistensi insulin melalui berbagai mekanisme patogenik yang meliputi aksi insulin tahap awal (seperti transduksi sinyal, transport glukosa atau fosforilasi glukosa) atau melalui jalur biokimia lain secara bersamaan. Hasil penelitian kami menunjukkan resistensi insulin lebih banyak pada pasien bukan perokok. *Metcalf et al* menunjukkan hubungan ini hanya bermakna pada mereka yang merokok > 10 batang rokok perhari. Kemungkinan ini disebabkan karena jumlah sampel penelitian kami yang kecil, lebih banyak sampel berjenis kelamin wanita. (yang tentunya tidak merokok) dan hanya 2 pria yang merokok > 10 batang per hari.

Rerata indeks masa tubuh $24.64 \pm 3.17 \text{ kg/m}^2$. Obesitas diketahui berhubungan dengan resistensi insulin. Penelitian *Yamashita et al* menemukan subyek dengan obesitas sentral mempunyai *steady state* plasma glukosa lebih tinggi daripada subyek dengan obesitas subkutan. Hal ini menandakan adanya resistensi insulin pada obesitas sentral. Resistensi insulin didapatkan sebanyak 8 orang pada yang obesitas dan merupakan faktor risiko terjadinya resistensi insulin. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh *Ginsberg* dan *Lebovitz*. Dimana indeks masa tubuh mempengaruhi terjadinya resistensi insulin.

Pasien hipertensi cenderung menderita dislipidemia yaitu berupa konsentrasi plasma trigliserida yang tinggi dan HDL – kolesterol lebih rendah dibanding dengan yang normotensi (*Lebovitz et al*). Pada penelitian ini kolesterol, trigliserida, HDL – kolesterol dan LDL - kolesterol bukan merupakan faktor risiko resistensi insulin. Mungkin karena jumlah sampel yang sedikit, juga oleh

karena pengaruh obat anti dislipidemia yang pernah digunakan pasien sebelumnya (tidak kami perhitungkan dalam anamnesa).

Johnson RJ et al mendapatkan asam urat sangat meningkat pada subyek dengan risiko kardiovaskular seperti hipertensi. Dari beberapa penelitian asam urat merupakan prediksi untuk hipertensi dan penyakit ginjal.

Sejumlah peneliti berhasil membuktikan adanya resistensi insulin dan hiperinsulinemia pada sejumlah pasien hipertensi esensial. *Ferrannini et al* membuktikan penurunan sensitivitas terhadap insulin pada sekelompok individu non obese dewasa dengan hipertensi esensial sedang sampai berat. Terdapat korelasi langsung antara resistensi insulin atau konsentrasi insulin plasma dengan tingkat keparahan hipertensi, baik tekanan darah sistolik maupun diastolik. Pada penelitian ini tekanan darah sistolik dan diastolik bukan merupakan faktor risiko terjadinya resistensi insulin. Hal ini dimungkinkan karena lamanya hipertensi tidak diperhitungkan dalam penelitian ini dan sampel yang sedikit.

Mikroalbuminuria berhubungan dengan peningkatan risiko morbiditas renal, kardiovaskular dan mortalitas oleh sebab apapun pada pasien diabetes, hipertensi, usia lanjut dan populasi umum. Penelitian ini mendapatkan nilai rata – rata ACR 17.71 $\mu\text{g}/\text{mg}$. Bila digunakan batasan MA dari bidang diabetes (ACR 20 -200 $\mu\text{g}/\text{mg}$) maka didapatkan persentase MA sebesar 46.9%. Hasil ini masih sesuai dengan studi – studi lain yaitu dengan *range* antara 1 – 56 %. Prevalensi MA yang bervariasi ini terjadi karena banyak hal yang mempengaruhi kadar albumin urin seperti variasi harian, cara pengumpulan urin, variabilitas dalam metodologi dan biologinya termasuk bias saat seleksi pasien maupun kriteria inklusi dan eksklusi,

berat ringannya hipertensi, usia, ras, penyakit ginjal yang menyertainya, tehnik yang digunakan dan jumlah sampel pada penelitian kohort.

Haffner et al menemukan respon insulin plasma yang lebih besar terhadap glukosa pada individu bukan DM dengan mikroalbuminuria dibanding pasien tanpa mikroalbuminuria, hasil ini dikuatkan oleh *Woo et al* pada orang cina yang tidak menderita DM. Sama seperti hiperinsulinemia adanya peningkatan ekskresi albumin urin pada individu dapat memprediksi berkembangnya DM Tipe 2 di masa datang. Pada penelitian ini didapatkan mikroalbuminuria merupakan faktor risiko terjadinya resistensi insulin pada pasien hipertensi esensial non diabetika. Hal ini sesuai dengan penelitian – penelitian sebelumnya.

BAB VI

PENUTUP

VI. 1. KESIMPULAN

- ✦ Frekuensi kejadian resistensi insulin didapatkan 46.9% pada pasien hipertensi esensial non diabetik
- ✦ Indeks masa tubuh ($RP = 8.571$ ($95\% \text{ CI} = 1.430 - 51.362$)), mikroalbuminuria (ACR) ($RP = 4.800$ ($95\% \text{ CI} = 1.074 - 21.447$)) adalah merupakan faktor risiko terhadap kejadian resistensi insulin pada pasien hipertensi esensial non diabetik..
- ✦ Faktor risiko yang sangat berpengaruh terhadap kejadian resistensi insulin adalah indeks masa tubuh.

VI.2. SARAN

Dilakukan penelitian kohort atau longitudinal jangka panjang lebih lanjut pada populasi hipertensi esensial non diabetik dengan jumlah sampel yang besar untuk mengetahui faktor – faktor yang berpengaruh terhadap kejadian resistensi insulin dan hal ini dapat dijadikan prediksi untuk kejadian kardiovaskular lainnya pada masa mendatang. Penelitian juga dilengkapi pemeriksaan lanjutan terhadap faktor lain seperti berbagai indikator disfungsi endotel, kadar angiotensin II dan lain – lain.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sutikno. Mikroalbuminuria sebagai faktor prediktor kejadian kardiovaskuler. Djokomoeljanto, Suyatmi A, Tjokorda GDP. Simposium Mikroalbuminuria : indikator, prediktor atau faktor risiko. Badan Penerbit Universitas Diponegoro. Semarang. 2002 : 1 - 7.
2. Agewall S, Persson B, Samuelsson O, et all. Microalbuminuria in treated hypertensive men at high risk of coronary disease. *Hypertension*. 1993; 11 : 461 – 9.
3. Lestariningsih. Penatalaksanaan hipertensi disertai mikroalbuminuria. Djokomoeljanto, Suyatmi A, Tjokorda GDP. Simposium Mikroalbuminuria : indikator, prediktor atau faktor risiko. Badan Penerbit Universitas Diponegoro. Semarang. 2002 : 21 – 8.
4. Pedrinelli R, Dell Omo G, Di Bello V, et al. Microalbuminuria, an integrated marker of cardiovascular risk in essential hypertension. *J Human Hypertens*. 2002; 16 : 78 – 89.
5. Djokomoeljanto. Microalbuminuria in diabetes melitus. Djokomoeljanto, Suyatmi A, Tjokorda GDP. Simposium Mikroalbuminuria : indikator, prediktor atau faktor risiko. Badan Penerbit Universitas Diponegoro. Semarang. 2002 : 8 - 20.
6. Cirillo M, Senigalliesi L, Laurenzi m, et all. Microalbuminuria in nondiabetic adults. *Arch Intern Med*. 1998 ; 158 : 1933 – 9.
7. Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM. Microalbuminuria in essential hypertension : significance, pathophysiology, and therapeutic implications. *Am J Kidney Diseases*. 1999; 34 (part 6) : 973 – 93.
8. Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM. Microalbuminuria in essential hypertension. *N Engl J Med*. 1997; 10 (part 4) : 216 – 8.
9. Winocour PH, Marshall SM. Microalbuminuria, cardiovascular risk factors and cardiovascular disease. In : *Microalbuminuria : biochemistry, epidemiology and clinical practice*. Cambridge University Press. Cambridge. 1998 : 116 – 63.

10. Calvino J, Calvo C, Romero R, et al. Atherosclerosis profile and microalbuminuria in essential hypertension. *Am J Kidney Diseases*. 1999; 34; 6: 996 –1001.
11. Krolewski AS, Warram JH. Clinical features and epidemiology of diabetic nephropathy. In : JC Pickup, William (eds). *Textbook of diabetes*. 2nd ed. Blackwell Science. 1997 : chapter 53.
12. Redon J, Rovira E, Miralles A, et all. Factors related to the occurrence of microalbuminuria during antihypertensive treatment in essential hypertension. *Hipertension*. 2002 ; 39 : 794 – 8.
13. Gerstein HC, Mann JE, Pogul J, et all. Prevalence and determinants of microalbuminuria in high-risk diabetic and nondiabetic patients in the heart outcomes prevention evaluation study. *Diabetes care*. 2000; 23 : B 35 – 9.
14. Redon J, Williams B. Microalbuminuria in essential hypertension : redefining the threshold. *Hypertension*. 2002 ; 20 : 353 – 5.
15. Bianchi S, Bigazzi R, Amoroso A, et all. Silent ischemia is more prevalent among hypertensive patients with microalbuminura and salt sensitivity. *J Human Hypertens*. 2003 ; 17 : 13 – 20.
16. Bianchi S, Bigazzi R, Galvan AQ, et all. Insulin resistance in microalbuminuric hypertension. *Hypertension*. 1995 ; 26 : 789 – 806.
17. Denker PS, Pollock VE. Fasting serum insulin levels in essential hypertension. *Arch Intern Med*. 1992 ; 152 : 1649 – 51.
18. Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities – the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *The New Engl J*. 1996 ; 334 no 6 : 374 – 81.
19. Bigazzi R, Bianchi S, Campese VM, et all. Prevalence of microalbuminuria in large population of patients with mild to moderate essential hypertension. *Nephron*. 1992 ; 61 : 94 – 7.
20. Yudkin JS, Forrest RD, Jackson CA. Microalbuminuria as predictor of vascular disease in non diabetic subjects. *The Lancet*. 1988; Sept 3 :530-3.
21. Doria A, Fioretto P, Avogaro A, et all. Insulin resistance is associated with high sodium – lithium countertransport in essential hypertension.

22. Calvino J, Calvo C, Romero R, et al. Atherosclerosis profile and microalbuminuria in essential hypertension. *Am J of Kidney Diseases*. 1999 ; 34 no 6 : 996 – 1001.
23. Hillege H, Fidler V, Dieeriks FH, et al. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation*. 2002 ; oct 1 : 1777 – 82.
24. Pontremoli R, Nicoletta C, Viazzi F, et al. Microalbuminuria is an early marker of target organ damage in essential hypertension. *Am J of Hypertension*. 1998 ; 11 : 430 – 8.
25. Swislocki A, Hoffman B, Reaven GM. Insulin resistance, glucose intolerance and hyperinsulinemia in patients with hypertension. *Am J of Hypertension*. 1989 ; 2 : 419 – 23.
26. Krentz AJ. Insulin resistance. *BMJ*. 1996 ; 313 : 1385 – 9.
27. Parving H, Mogensen C, Jensen H, et al. Increased urinary albumin excretion rate in benign essential hypertension. *Lancet*. 1974.
28. Bianchi S, Bigazzi R, Baldari G, et al. Diurnal variations of blood pressure and microalbuminuria in essential hypertension. *Am J of Hypertension*. 1994 ; 7 : 23 – 9.
29. Bonora E, Targher G, Alberiche M et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity. *Diabetes Care*. 2000 ; 23 ; no 1 : 57 – 63.
30. Bloomgarden ZT. The 1 st World Congress on the insulin resistance syndrome. *Diabetes Care*. 2004 ; 27; no 2 : 602 – 9.
31. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, et al. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders. *Diabetes*. 1998; 47 : 1643 – 9.
32. Saltiel AR. The molecular and physiological basis of insulin resistance : emerging implications for metabolic and cardiovascular diseases.
33. He J, Klag MJ, Caballero B, et al. Plasma insulin levels and incidence of hypertension in african americans and whites. *Arch Intern Med*. 1999; 159 : 498 – 503.

34. Kuusisto J, Mykkanen L, Pyorala K, et al. Hyperinsulinemic microalbuminuria a new risk indicator for coronary heart disease. *Circulation*. 1995; 91; 3: 831 – 7.
35. Grandi AM, Zanzi P, Broggi R, et al. Longitudinal changes of insulin sensitivity in essential hypertension : influence of blood pressure control and familial predisposition to hypertension. *JCEM*. 2001; 86; 7: 3027 – 31.
36. Arcaro G, Cretti A, Balzano S, et al. Insulin causes endothelial dysfunction in humans. *Circulation*. 2002; 105 : 576 – 82.
37. Mc Auley KA, Williams SM, Mann JI et al. Diagnosing insulin resistance in the general population. *Diabetes Care*. 2001 ; 24; 3 : 460 – 4.
38. Roith DL, Zick Y. Recent advances in our understanding of insulin action and insulin resistance. *Diabetes Care*. 2001; 24; 3 : 588 – 96.
39. American Diabetes Association. Consensus development conference on insulin resistance. *Diabetes Care*. 1998; 21; 2 : 310 – 4.
40. Raji A, Seely EW, Bekins SA, et al. Rosiglitazone improves insulin sensitivity and lowers blood pressure in hypertensive patients. *Diabetes Care*. 2003; 26; 1: 172 – 7.
41. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment : insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985; 28 : 412 - 9.
42. Bianchi S, Bigazzi R, Valtriani C, et al. Elevated serum insulin levels in patients with essential hypertension and microalbuminuria. *Hypertension*. 1994; 23(part 1) : 681 – 7.
43. Kaplan NM, Lieberman E. Primary hypertension : pathogenesis. Neal W. Kaplan's Clinical Hypertension. Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia. 2002 : 108 – 11.